

テープ剤の剥離力に対する伸縮性と貼付時間の  
影響及びヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の  
変動要因とその環境変化の解析

金丸 達哉



# 目次

略語と記号	・ ・ ・ 1
緒言	・ ・ ・ 2
第 1 章 試験板と <i>in vivo</i> ヒト皮膚における剥離力が相関するテープ剤 の剥離試験法の確立	
第 1 節 小緒言	・ ・ ・ 7
第 2 節 実験方法	
1-2-1 試験製剤	・ ・ ・ 9
1-2-2 被検者	・ ・ ・ 9
1-2-3 試験片の調製	・ ・ ・ 10
1-2-4 テープ剤の伸縮性試験	・ ・ ・ 10
1-2-5 試験板におけるテープ剤の剥離試験	・ ・ ・ 10
1-2-6 <i>In vivo</i> ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験	・ ・ ・ 12
1-2-7 テープ剤の粘着面の観察	・ ・ ・ 13
1-2-8 テープ剤の保持力試験	・ ・ ・ 13
1-2-9 統計解析	・ ・ ・ 13
第 3 節 結果	
1-3-1 テープ剤の剥離力に対する伸縮性の影響	・ ・ ・ 14
1-3-2 テープ剤の剥離力に対する貼付時間の影響	・ ・ ・ 16
1-3-3 試験板と <i>in vivo</i> ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の相関性	・ ・ ・ 20
第 4 節 考察	・ ・ ・ 21
第 2 章 <i>In vivo</i> ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の変動要因の解析	
第 1 節 小緒言	・ ・ ・ 24
第 2 節 実験方法	
2-2-1 試験製剤	・ ・ ・ 26
2-2-2 被検者	・ ・ ・ 26

2-2-3	試験片の調製	・ ・ ・ 26
2-2-4	異なる表面自由エネルギーをもつ試験板におけるテープ剤の剥離試験	・ ・ ・ 26
2-2-5	試験板及び <i>in vivo</i> ヒト皮膚の表面自由エネルギーの測定	・ ・ ・ 26
2-2-6	<i>In vivo</i> ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験と皮膚特性の測定	・ ・ ・ 28
2-2-7	皮脂の定量	・ ・ ・ 29
2-2-8	角層離脱面積の測定	・ ・ ・ 30
2-2-9	傾斜式ボールタック試験 (J. Dow 法)	・ ・ ・ 30
2-2-10	垂直測定ボールタック試験	・ ・ ・ 31
2-2-11	統計解析	・ ・ ・ 31
第3節 結果		
2-3-1	<i>In vivo</i> ヒト皮膚の表面自由エネルギーがテープ剤の剥離力に及ぼす影響	・ ・ ・ 32
2-3-2	<i>In vivo</i> ヒト皮膚の弾性がテープ剤の剥離力に及ぼす影響	・ ・ ・ 37
2-3-3	<i>In vivo</i> ヒト皮膚の水和と角質細胞の凝集力がテープ剤の剥離力に及ぼす影響	・ ・ ・ 39
第4節 考察		・ ・ ・ 42

### 第3章 *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力に対する環境変化の影響

第1節 小緒言		・ ・ ・ 47
第2節 実験方法		
3-2-1	試験製剤	・ ・ ・ 49
3-2-2	被検者	・ ・ ・ 49
3-2-3	試験片の調製	・ ・ ・ 49
3-2-4	表面温度が異なる試験板におけるテープ剤の剥離試験	・ ・ ・ 49
3-2-5	冬季及び夏季を模倣した環境での <i>in vivo</i> ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験と皮膚特性の測定	・ ・ ・ 49
3-2-6	皮脂の定量	・ ・ ・ 51
3-2-7	角層離脱面積の測定	・ ・ ・ 51
3-2-8	統計解析	・ ・ ・ 51
第3節 結果		

3-3-1	環境温度の変化が <i>in vivo</i> ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力 に及ぼす影響	・ ・ ・ 52
3-3-2	環境温度の変化が <i>in vivo</i> ヒト皮膚の水の接触角と皮脂量に及ぼ す影響	・ ・ ・ 55
3-3-3	環境温度の変化が <i>in vivo</i> ヒト皮膚の弾性に及ぼす影響	・ ・ ・ 57
3-3-4	環境温度の変化が <i>in vivo</i> ヒト皮膚の水和と角質細胞の凝集力 に及ぼす影響	・ ・ ・ 59
第4節	考察	・ ・ ・ 61
結論		・ ・ ・ 64
謝辞		・ ・ ・ 72
引用文献		・ ・ ・ 73

## 略語と記号

略語		記号	
ASTM	American society for testing and materials	$\theta$	Contact angle of model liquid
BA	Bright annealing	$\gamma^{AB}$	Acid-base compornent
CD	Corneodesmosome	$\gamma^{Lw}$	Lifshitz–van der Waals component
DIA	Drug-in-adhesive		
FFA	Free fatty acids	$\gamma^{-}$	Electron donor compornent
HPTLC	High-performance thin-layer chromatography	$\gamma^{+}$	Electron acceptor compornent
JIS	Japanese industrial standards		
JP 17	Japanese pharmacopoeia 17th edition		
NST	Non-stretch tape		
OPP	Oriented polypropylene		
PC	Polycarbonate		
PE	Polyethylene		
PMMA	Polymethyl methacrylate		
PP	Polypropylene		
PSA	Pressure sensitive adhesive		
PTFE	Polytetrafluoroethylene		
R.H.	Relative humidity		
Ra	Calculated average roughness		
SBR	Styrene-butadiene rubber		
SFE	Surface free energy		
SIS	Styrene-isoprene-styrene		
SQ	Squalene		
SSP	Stainless steel plate		
ST	Stretch tape		
TEWL	Transepidermal water loss		
TG	Triglyceride		
TTS	Transdermal therapeutic system		
WE	Wax ester		
ST	Stretch tape		
TEWL	Transepidermal water loss		

## 緒言

近年、活発に研究及び開発が行われている経皮治療システム（Transdermal therapeutic system, TTS）を含む貼付剤は、経口や注射剤等の他の剤形と比較して、肝初回通過効果の回避、安定した血中濃度の維持、及び副作用発現時に剥がすことで投与の中止が可能などの複数の利点を有し、患者の QOL（Quality of life）や製剤価値の向上に寄与している<sup>1,2)</sup>。TTS の一つであるテープ剤は局所作用のみならず全身作用を目的とした製剤であり、その利便性から上市数は年々増加している<sup>3)</sup>。安全性の高さと製造の容易さから近年主流となっている、感圧性粘着剤（Pressure sensitive adhesive, PSA）に薬物を含有したテープ剤（Drug in adhesive, DIA）から皮膚への薬物の透過速度は、製剤-皮膚間の接触面積に比例する<sup>4,5)</sup>。また、テープ剤は製剤によって 12 時間から 7 日間程度貼付されるため、治療期間にわたって皮膚への接触を保つために、十分な粘着力と皮膚の動きへの追従性が求められる。一方、テープ剤の過剰な粘着力は、剥離時の皮膚の痛みや傷害を引き起こす<sup>6,7)</sup>。従って、テープ剤には、治療中には剥離せず、かつ剥離時には痛みを伴わない適切な粘着力が求められる。このような粘着性を達成するためには、貼付及び剥離時に光、熱または水等を適用することで粘着力を制御する製剤や、PSA の凝集破壊によって剥離する製剤の開発が試みられている<sup>8,9)</sup>。しかし、現在上市されている製剤は、粘着力または皮膚への追従性もしくはその両方が十分でないため、治療中の製剤の剥離や、皮膚傷害が発生する事例が報告されている<sup>1)</sup>。これは、有効性及び安全性に関して、より優れたテープ剤の開発が必要であることを示唆している。これらを満足する理想的なテープ剤の要件として、薄く、ヒト皮膚に追従する十分な伸縮性と柔軟性、剥離時に皮膚に痛みや傷害を生じさせずに治療中には剥離しない適切な粘着性、及び発汗や不感蒸泄を揮散させる高い透湿性を併せ持つことが挙げられる。

一般に、DIA 型のテープ剤は PSA と支持体（Backing）から構成される。PSA はゴム、シリコーン及びアクリル等の高分子化合物から構成されている。さらに、PSA によってはこれらの高分子化合物の粘着力を調節するために、ロジンエステル樹脂やテルペン樹脂等の

粘着付与剤や脂肪酸エステル類等の可塑剤が加えられている。テープ剤の **backing** には、ポリマーフィルム、織布または不織布等が用いられ、**PSA** を物理的に補強している。その厚さ、柔軟性及び伸縮性は皮膚への追従性に影響する。テープ剤の皮膚への追従性が不十分であると、体動によって剥離しやすくなるだけでなく、皮膚に剪断力が生じ、皮膚傷害の原因となる<sup>10)</sup>。このため、貼付部位や目的に応じて多様な特性の **backing** を有するテープ剤が開発されている。

Wetzel の定義では、粘着性は被着体の表面に接触すると同時に、測定し得る結合力を形成する物質の性質である<sup>11)</sup>。従って、一般に粘着現象は接触過程と破壊過程の両側面から説明される。接触過程では、**PSA** と被着体によって異なる機構が提唱されている。これらの機構の中でも、粘着が分子間力によるものとする機構が最も広く知られている。これは、配向力や誘起力、分散力を含む広義のファンデルワールス力が主体であり、**PSA** と被着体の分子組成によっては、水素結合等のより強い結合も関与する。しかし、これらの力は **PSA** と被着体分子が数 Å 程度まで接近しなければ生じない<sup>12)</sup>。**PSA** は粘着性を有する温度範囲では粘弾性を有するため、被着体へ接触した後、界面の温度と接触時間に依存して変形することで被着体の表面をぬらす。これにより、前述の分子間力が生じる。さらに、皮膚などの粗い被着体においては、表面の凹凸に **PSA** が侵入することで粘着力が増強する投錨（アンカー）効果も生じる<sup>13)</sup>。従って、**PSA** の粘着力は **PSA** の分子組成、粘弾性、被着体の粗さや表面自由エネルギー（Surface free energy, SFE）及び界面の温度等の影響を受けて変動する。

粘着の破壊過程は、**PSA** や被着体内部の破壊または界面の破壊によって生じる。テープ剤を剥離した後、皮膚上に破壊された一部の **PSA** や薬物が残留すると皮膚傷害が生じることが報告されている<sup>14)</sup>。このため、テープ剤は皮膚に **PSA** を残さずかつ、傷害を与えずに剥離できることが求められ、剥離過程はテープ剤と皮膚界面の破壊によることが望ましい。テープ剤が剥離するとき、**PSA** は変形することでエネルギーを熱として散逸させる。従って、粘着力は **PSA** と被着体界面の分子間力や化学結合の破壊に要するエネルギーと **PSA**



の変形によって散逸されるエネルギーの相加的もしくは相乗的關係として示される<sup>15,16)</sup>。

粘着力は剥離力、タック及び保持力の測定によって評価される。剥離力は、長時間貼付した時の粘着力である。タックは、被着体にごく軽い力で短時間接触させたときに生じる粘着力である。保持力は、剪断力に対する PSA の抵抗を測定することで、PSA の柔らかさを示す。これらの粘着力評価法は PSA の異なる速度領域の粘弾性を反映する<sup>17)</sup>。中でも、剥離試験とタック試験法は第十七改正日本薬局方 (The Japanese Pharmacopoeia 17th edition, JP 17) にも規定されており、貼付剤の試験法として用いられている<sup>18)</sup>。さらに剥離試験は、他の試験法と比較して臨床における製剤の貼付及び剥離条件に近く、ヒト皮膚における試験も容易であることから、ヒト皮膚に対する粘着製品の粘着力の評価にも繁用されている。しかし、剥離力は PSA の粘着力だけでなく backing の特性並びに被着体の選択、剥離速度、剥離角度及び試験温度等の試験条件に強く影響されるため、試験結果は、これらの試験条件に依存したテープ剤全体の特性としてのみ得られる<sup>12)</sup>。これは、剥離試験によって得られた剥離力の測定値が、これらの試験条件によっては製剤特性としての本質的な剥離力を反映しないことを意味している。従って、テープ剤の backing の特性や被着体が異なる条件で実施した複数の試験の場合、剥離試験による PSA の粘着力の相互の比較は困難である。

一般に、剥離試験は ASTM (American society for testing and materials) D 3300、PSTC (Pressure sensitive tape council) -14、JIS (Japanese industrial standards) Z 0237 及び JP 17 等の方法に準じてステンレス板を用いて実施される<sup>18-21)</sup>。このような試験板を用いた剥離試験は、主にテープ剤を含む粘着製品の品質管理のために実施され、高い精度と再現性が得られる。しかし、得られた剥離力はヒト皮膚における剥離力と相関しないことが報告されている<sup>22-24)</sup>。ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力を評価するためには、ヒト皮膚の表面特性や粘弾性を模倣した被着体を用いた剥離試験も行われているが、これらは発汗や皮脂分泌等の皮膚の生理的特性を模倣していない<sup>25-27)</sup>。そのため、テープ剤の開発や粘着力の評価において、試験板だけでなく *in vivo* または死体ヒト皮膚における剥離試験も実施されている<sup>22-24)</sup>。しかし、ヒト皮膚における剥離試験法はまだ確立されておらず、研究によって異なる方法で実施されて

おり、得られた各結果を試験板を用いた既存の剥離試験によって得られた剥離力と比較するという検証が試みられている段階にある<sup>28)</sup>。そこで本研究では、試験板及びヒト皮膚における剥離力の相関性が得られる剥離試験法を確立し、テープ剤の適正使用につなげるために、ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の変動要因の解析を試みた。

ヒト皮膚は角質層、生きた表皮、真皮からなる多層構造であり、その表面は皮溝や皮丘が存在するため粗い。また、皮脂腺から分泌され皮膚を覆う皮脂の量と組成は、皮膚の SFE に影響する<sup>29,30)</sup>。さらに、皮膚の表面には不感蒸泄や発汗によって水分が存在している。ヒト皮膚におけるこれらの特性の個人差や環境による変化は、テープ剤の剥離力に影響する可能性がある。例えば、冬季と比較して不感蒸泄や発汗が増大する夏季では、皮膚とテープ剤の界面に水分が貯留することで、剥離力の低下や、剥離に伴う皮膚傷害が増大することが報告されている<sup>31,32)</sup>。また、皮膚の水分量や皮脂量は夏季と比較して冬季では減少することが報告されている<sup>33,34)</sup>。テープ剤は、患者の皮膚特性や貼付環境にかかわらず貼付期間にわたって一定の有効性と安全性を示すことが求められる。従って、剥離力に影響を及ぼす皮膚特性を特定し、それらの環境変化を明らかにすることは、常に優れた有効性と安全性を有するテープ剤の開発と患者の皮膚特性や貼付環境に合わせた製剤選択のために必要である。テープ剤の剥離力に影響を及ぼす要因を検討するために、試験板やモデル皮膚を用いた研究が行われている<sup>25-27)</sup>。しかし、*in vivo* ヒト皮膚において、どのような皮膚特性がテープ剤の剥離力の測定値に影響を及ぼし、これらの皮膚特性の変化が剥離力の測定値にどの程度影響を及ぼすか、解析を試みた研究はほとんどない。よって、本研究では *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力に影響を及ぼす要因を検討するため、各条件でテープ剤の剥離試験を行い、同時にその条件での皮膚特性を評価した。さらに、皮膚特性の変化が剥離力の測定値に対して及ぼす影響をより明確にするために、試験環境を変化させて同様の試験を行い、剥離力の測定値と皮膚特性の変化を評価した。

第 1 章では、試験板と *in vivo* ヒト皮膚における剥離力が相関するテープ剤の剥離試験法を確立するために、粘着力と伸縮性が異なる 6 種類の市販テープ剤を用いて、伸縮性試

験及び剥離試験を行い、テープ剤の伸縮性と貼付時間が剥離力の測定値に及ぼす影響を評価した。さらに第 2 章及び第 3 章において、これらの結果をもとに *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験を行い、テープ剤の剥離に対する皮膚側の生理的要因を明らかにするとともに、環境変化の影響についても検討を行った。

# 第1章 試験板と *in vivo* ヒト皮膚における剥離力が相関するテープ剤の剥離試験法の確立

## 第1節 小緒言

貼付剤の伸縮性は、身体の屈曲に対して製剤が追従するために重要な製剤特性の一つであり、貼付目的や部位に応じて様々な伸縮性を有する製剤が開発されている。しかし、剥離試験における貼付剤の伸長は、剥離応力を緩和することで、剥離力を見かけ上低下させる<sup>35)</sup>。さらに、JIS Z 0237 や JP 17 に規定されている、サンプルステージがスライドすることで剥離角度を一定に保つ剥離試験機 (Fig. 1) では、テープ剤の伸長によって剥離角度が変化してしまう。そして、その剥離角度の変化はテープ剤の硬さと厚みに応じて、剥離力の測定値に影響を及ぼす<sup>36-39)</sup>。すなわち、貼付剤の伸長や剥離角度の変化は、試験板やヒト皮膚のように特性が異なる被着体に対するテープ剤の剥離力の比較結果の解釈に影響を及ぼすことが予想される。そこで、剥離力に対する伸縮性の影響を評価するために、様々な伸縮性および剥離力を有する 6 種類の医療用テープ剤を用いて、伸縮性試験および剥離試験を行った。さらに、これらの伸縮性を抑制した試験片を調製して剥離試験を行うことで、テープ剤の伸縮性が剥離力の測定値に及ぼす影響を評価した。

テープ剤の剥離力は、PSA の変形及び分子配向の変化により、貼付してから経時的に変化することが報告されている<sup>40,41)</sup>。さらに、被着体の表面の粗さも剥離力の経時変化に影響を与える。Tokumura らは、平滑な試験板とヒト皮膚の粗さを模倣した試験板では、粘着テープの剥離力が異なる経時変化を示し、この経時変化の違いは PSA の変形に起因することを報告した<sup>13,32)</sup>。従って、試験板とヒト皮膚の粗さの違いは、剥離力の相関性評価の結果に影響を及ぼす可能性がある。そこで、上述の伸縮性を考慮した剥離試験の実施に際して、複数の貼付時間で剥離試験を行い、貼付時間が試験板とヒト皮膚における剥離力とその相関性に及ぼす影響も検討した。さらに、保持力試験によって PSA の柔らかさを評価し、ヒト皮膚に貼付した後の粘着層の変形を観察することで、粘着層の柔らかさと貼付後の PSA の変形の関係についても評価した。

すなわち第 1 章では、剥離力に及ぼすテープ剤の伸縮性の影響を評価するために伸張性を抑制したテープ剤を調製し、抑制していないテープ剤と剥離力を比較した。この結果をもとに、試験板とヒト皮膚において複数の貼付時間で剥離試験を行い、剥離力の経時変化を評価した。また、ヒト皮膚における剥離力の経時変化に及ぼす PSA の変形の影響を評価した。

## 1-2-1 試験製剤

試験製剤として、セラスター®テープ 70（アステラス製薬株式会社、東京）、ヤクバン®テープ 40 mg（大正製薬株式会社、東京）、モーラス®テープ L 40 mg（久光製薬株式会社、佐賀）、スミル®テープ 70 mg（三笠製薬株式会社、東京）、ゼポラス®テープ 40 mg（三笠製薬株式会社、東京）およびケトプロフェンテープ 40 mg「テイコク」（帝國製薬株式会社、香川）を用いた。各試験製剤の構成を Table 1 に示す<sup>42-47)</sup>。

**Table 1 Composition of test tapes.**

Tape number	Brand name	Drug	Additives	Formula for base	Backing
I	Serastar® tape	Indometacin	Crotamiton, Triethylene glycol, Light liquid paraffin, Isopropyl palmitate, Polybutene, methacrylic acid/n-butyl acrylate copolymer, Natural rubber latex, SBR compositve latex, Dibutyl hydroxytoluene, l-Menthol, Polysorbate 80, Sorbitan oleate	Natural rubber latex solvent metod	Knitted cloth
II	Yakuban® tape	Flurbiprofen	l-Menthol, SIS block copolymer, Polyisobutylene, Rosin ester, Dibutyl hydroxytoluene, Liquid paraffin, Other 1 composition	SIS hot-melt method	Nonwoven
III	Mohrus® tape	Ketoprofen	l-Menthol, Dibutyl hydroxytoluene, Hydrogenated rosin glycerol ester, SIS block copolymer, Butyl methoxydibenzoylmethane, Polyisobutylene, Liquid paraffin, Other 5 compositions	SIS hot-melt method	Knitted cloth
IV	Sumilu® tape	Felbinac	Perfume, Dibutyl hydroxytoluene, Terpene resin, SIS block copolymer, Polyoxyethylene Polyoxypropylene glycol, Diethyl sebacate, Liquid paraffin	SIS hot-melt method	Knitted cloth
V	Zepolas® tape	Flurbiprofen	l-Menthol, SIS block copolymer, Polybutene, Terpene resin, Dibutyl hydroxytoluene, Liquid paraffin, Other 2 compositions	SIS hot-melt method	Knitted cloth
VI	Ketoprofen tape 「TEIKOKU」	Ketoprofen	Liquid paraffin, l-Menthol, Crotamiton, Cycloaliphatic saturated hydrocarbon resin, SIS block copolymer, Dibutyl hydroxytoluene, Polybutene	SIS hot-melt method	Knitted cloth

SBR: Styrene-butadiene rubber, SIS: Styrene-isoprene-styrene.

## 1-2-2 被検者

健康な成人男性 5 名（22 ± 2 歳）を対象とした。なお、本研究は城西大学・城西短期大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認（人医倫-2017-05A）を得た上で実施した。すべての被検者に対し、実験の内容について十分な説明を行い、同意を得た。すべての被検者は、試験前日の入浴後から、前腕内側部にいかなる薬及び化粧品等も塗布しないよう

に指導した。

### 1-2-3 試験片の調製

各試験製剤をその短軸に沿って幅 12 mm × 長さ 100 mm に裁断し、ST (stretch tape) を調製した。さらに、製剤の伸縮性を抑制するために ST の backing に OPP (oriented polypropylene) テープ (EZ ダンプロン No.3301EZ (厚さ : 0.055 mm、引張強度 120 N/25 mm)、日東電工、大阪) を貼付し、NST (non-stretch tape) を調製した。

### 1-2-4 テープ剤の伸縮性試験

つかみ間隔を 50 mm として、ST を剥離試験機 (SV-52NA-2HHT、今田製作所株式会社、愛知) のクランプ及び試料台に固定した。300 mm/min の速さで、長さ 100 mm または引張荷重 20 N に至るまで引張った。得られた引張荷重-歪曲線の立ち上がりから 30% 伸長長さまでの引張荷重をデータ処理ソフトウェア ISP-IV (Ver. 8. 0. 1. 0、今田製作所株式会社、愛知) によって線形近似し、式 (1) により伸長時のヤング率 (N/mm) を求めた。

$$E_{30\%} = \sigma_{30\%} / \varepsilon_{30\%} \quad \dots (1)$$

ここで、 $E_{30\%}$  は 30% 伸長時のヤング率 (N/mm)、 $\varepsilon_{30\%}$  は 30% 伸長長さ (mm) 及び  $\sigma_{30\%}$  は 30% 伸長時の引張荷重 (N) である。

### 1-2-5 試験板におけるテープ剤の剥離試験

環境制御室 (温度 :  $24.9 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 (Relative humidity, R.H.) :  $59.4 \pm 1.9\%$ ) で以下の試験を行った。光輝熱処理 (Brightness annealing, BA) が施された SUS304 鋼板 (Stainless steel plate, SSP) の表面温度を  $32^\circ\text{C}$  に加熱し、ST 及び NST を貼付した。850 g 重ローラー (テスター産業株式会社、東京) を約 300 mm/min の速さで、1 往復させることで圧着した。直ちに SSP をチャンバー上に置き、表面温度を  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持した。貼付してから 1, 60, 180, 360 及び 540 分後に、剥離試験機の試料台に SSP を固定した。試験片の端を剥

離試験機の荷重測定部に接続したチャックに挟み、試料台および荷重測定部を 300 mm/min の速度で動かすことで、初期剥離角度 90° で ST 及び NST を剥離した (Fig. 1)。得られた剥離荷重-時間曲線のうち、剥がし始めの 25~37.5% を除き、そこから 50% の範囲をデータ処理ソフトウェア ISP-IV を用いて線形近似し、剥離力 (N) を算出した。

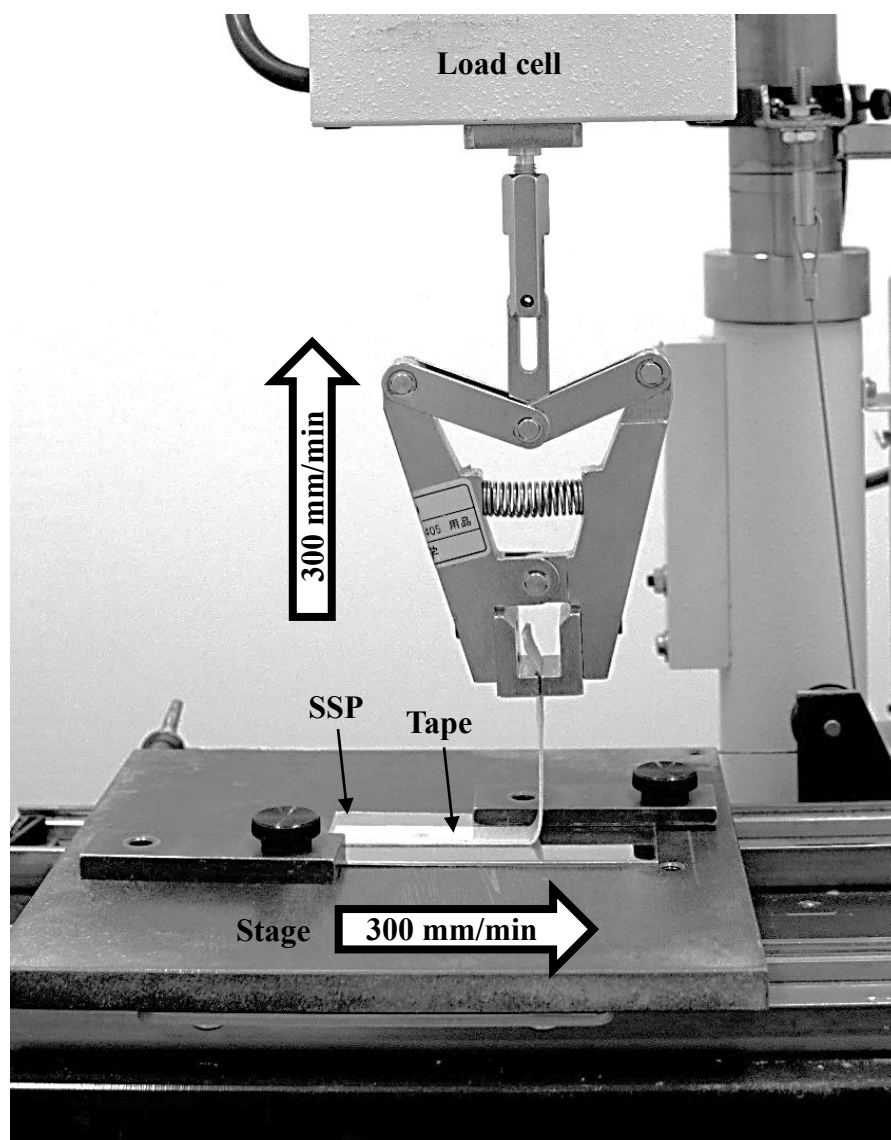
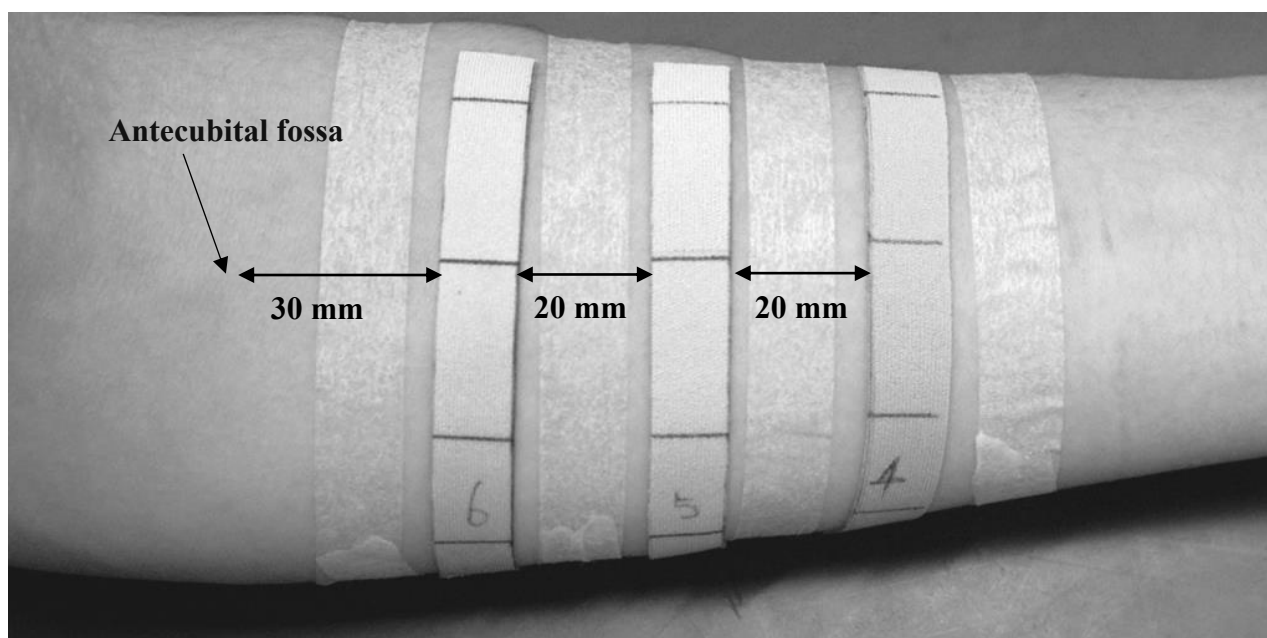


Fig. 1 An aspect of a peel force measurement using SSP.



### 1-2-6 *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験

貼付前 30 分に、被検者を 1-2-5 と同様に制御した環境制御室に入室させ、前腕内側部を蒸留水を含む脱脂綿で清拭した。十分に乾燥させた後、NST (Tapes I - VI) を同一被検者の前腕内側に腕の短軸に沿って片腕に 3 枚ずつ貼付し、1-2-5 と同様の方法で圧着した (Fig. 2)。このとき、NST を肘前窩 (antecubital fossa) から 30 mm の箇所から手掌に向かって 20 mm 間隔で貼付した。皮膚の伸びを抑制するために、試験製剤貼付部位の両脇に幅 12 mm のサージカルテープ (サージカルテープ No.12、イワツキ株式会社、東京) を貼付した。貼付してから 1,60 及び 180 分後に、1-2-5 と同様の方法で試験片を剥離し、剥離力 (N) を算出した。剥離試験は、各被検者について 1 日以上間隔をあけ 3 回繰り返し、得られた剥離力の平均値を結果とした。なお、各被検者の 3 回の測定値の間にはほとんど差はみられなかった。



**Fig. 2** An aspect of sticking tapes on a forearm of subject.

### 1-2-7 テープ剤の粘着面の観察

1-2-5 でヒト皮膚から剥離した NST の粘着層表面を金蒸着し、走査電子顕微鏡 X 線分析システム S-3000N (scanning electron microscope, SEM) (日立ハイテクノロジーズ、東京) を用いて、100 倍で観察した。

### 1-2-8 テープ剤の保持力試験<sup>20)</sup>

長さ 50 mm × 幅 12 mm に裁断した ST を、端から 20 mm のところまで表面温度を  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持した SSP に貼付し、1-2-5 と同様の方法で圧着した。その後、1 分以内に SSP を鉛直から  $2^\circ$  傾けて固定し、試験片の開放端に 150 g の錘を懸吊した。錘を懸吊してから、落下するまでの時間 (分) を測定した。

### 1-2-9 統計解析

データを平均値  $\pm$  標準偏差 (standard deviation, S.D.) で示した。ST と NST の剥離力の比較には、Student's  $t$  検定を用いた。各貼付時間における剥離力の比較は、Dunnett の多重比較検定を用いた。試験板とヒト皮膚における剥離力の相関性は、Pearson の検定を用いて評価した。すべての検定において、両側  $p < 0.05$  を有意とみなした。

### 第3節 結果

#### 1-3-1 テープ剤の剥離力に対する伸縮性の影響

Figure 3 に Tape III の典型的な引張荷重－歪曲線を示す。テープ剤の伸長荷重は歪が小さい領域では小さく、歪の増大と共に急激に増大した。なお、他のテープ剤も同様に非線形な引張荷重－歪曲線を示した（data not shown）。

Figure 4 に Tape III から調製した ST 及び NST を SSP に貼付したときの、典型的な剥離荷重－時間曲線（a）と剥離角度の観測結果（b）を示す。NST では ST と比べて、剥離力が増大し、試験片の伸長による応力緩和の抑制が示唆された。また、ST では剥離の進行と共に剥離角度が増大したが、NST では剥離角度が  $90^\circ$  を維持していた。

Table 2 に ST 及び NST を SSP に貼付してから 180 分後の剥離力（N）、ST のヤング率（N/mm）及び剥離力比（NST/ST）を示す。ヤング率は、値が小さいとテープ剤の伸縮性が大きいことを示す。なお、NST のヤング率は 4.8 N/mm 以上であり、各テープ剤の剥離力に対応する引張応力ではほとんど伸長しない。Tape I を除いて、NST の剥離力は ST の剥離力よりも有意に大きかった（ $p < 0.05$ ）。一方、Tape I の剥離力はほとんど変わらなかった。NST の剥離力は  $I < VI < III \leq V < IV < II$  の順に大きく、その順位は NST とすることによる剥離力の変化率の順とほぼ一致した。これらの結果から、以降の検討は主に NST を用いて行うこととした。

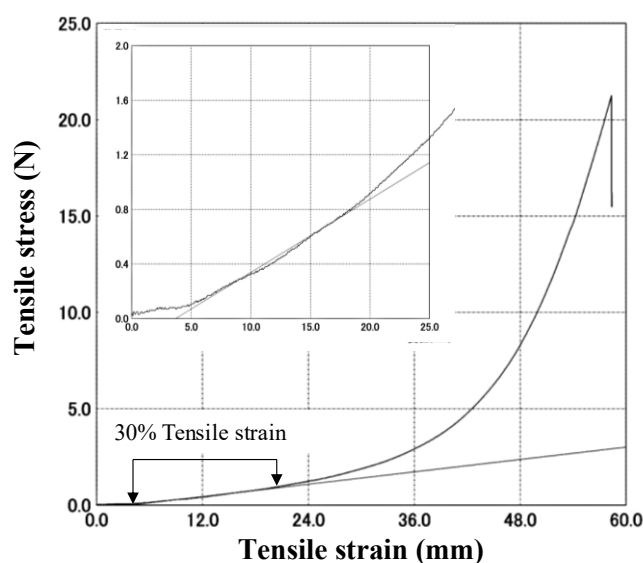
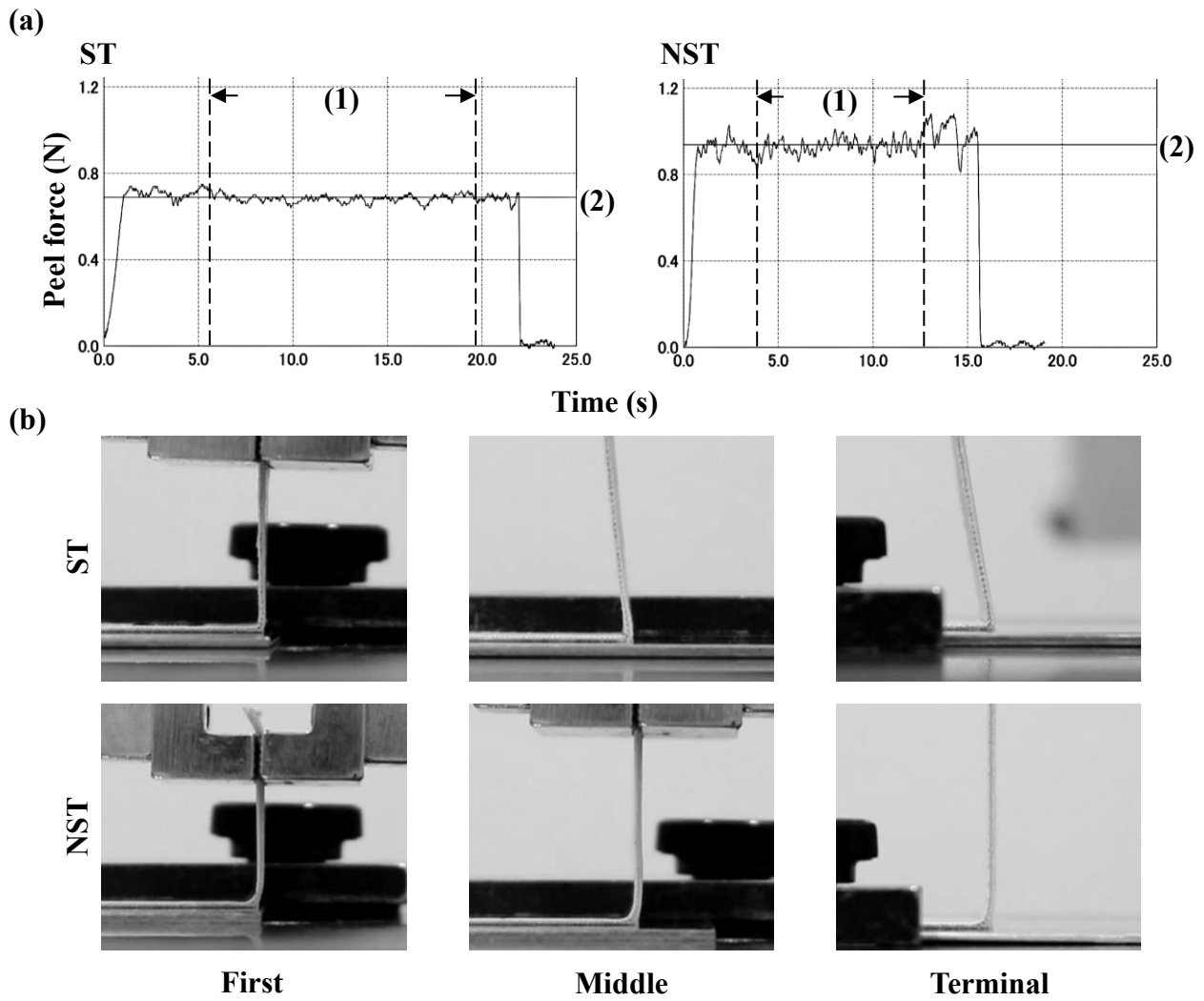


Fig. 3 Typical tensile stress vs. strain curve of tape III.



**Fig. 4 Typical peel force vs. time curve (a) and peeling angle (b) in peeling tests of ST and NST of tape III.**

(1): measurement area, (2): approximation line of the curve

**Table 2 Peel forces (N) of ST and NST 180 min after sticking on SSP, Young's modulus (N/mm) of ST and the peel force ratio (NST/ST).**

Tape	ST		NST		Peel force ratio (NST/ST)
	Peel force (N)	Young's modulus (N/mm)	Peel force (N)		
I	0.201 $\pm$ 0.006	0.080 $\pm$ 0.007	0.210 $\pm$ 0.018		1.04
II	0.890 $\pm$ 0.088	0.079 $\pm$ 0.005	1.41* $\pm$ 0.05		1.58
III	0.714 $\pm$ 0.053	0.057 $\pm$ 0.006	0.994* $\pm$ 0.109		1.39
IV	0.885 $\pm$ 0.023	0.079 $\pm$ 0.009	1.25* $\pm$ 0.06		1.41
V	0.771 $\pm$ 0.074	0.080 $\pm$ 0.003	1.05* $\pm$ 0.07		1.36
VI	0.645 $\pm$ 0.023	0.095 $\pm$ 0.008	0.739* $\pm$ 0.066		1.15

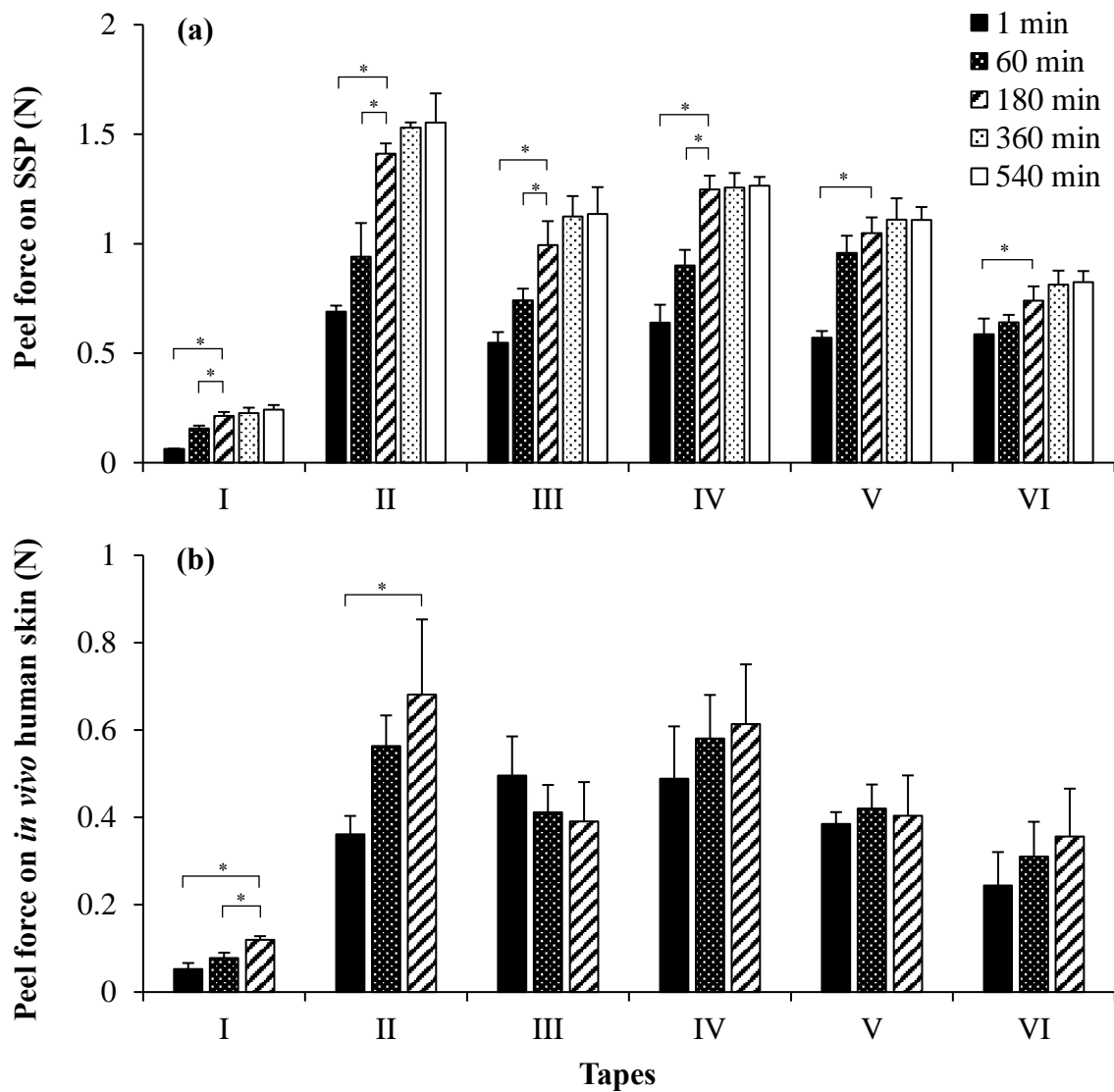
Each value is the mean  $\pm$  S.D. (n=4). \*:  $p < 0.05$  compared with peel force of ST (Student  $t$ -test).

### 1-3-2 テープ剤の剥離力に対する貼付時間の影響

Figure 5 に NST を SSP に貼付してから 1, 60, 180, 360 及び 540 分後の剥離力 (N) 並びに、*in vivo* ヒト皮膚に貼付してから 1, 60 及び 180 分後の剥離力 (N) を示す。なお、ヒト皮膚に貼付してから 360 分以降の試験は、倫理的問題から実施しなかった。SSP における NST の剥離力は、いずれの試験製剤においても貼付してから 180 分後まで増大し、それ以降 540 分後まではほぼ一定の剥離力が得られた。ヒト皮膚における NST の剥離力は、Tapes I 及び II では顕著に増大した ( $p < 0.05$ )。一方、他のテープ剤の剥離力は貼付 1 分後からほとんど変わらなかった。

Figure 6 に *in vivo* ヒト皮膚に貼付する前及び貼付してから 1, 60 及び 180 分後のテープ剤の粘着層表面の電子顕微鏡像を示す。貼付 1 分後では、Tapes I - III のみわずかに皮膚表面の形状を写し取る様な PSA の変形が観察された。貼付 180 分後では、Tapes I - III 及び VI で明瞭な PSA の変形が観察された。一方、Tapes IV 及び V では、貼付 180 分後においても変形はほとんどみられなかった。また、Tapes IV - VI においては角質細胞の付着が顕著に観察された。

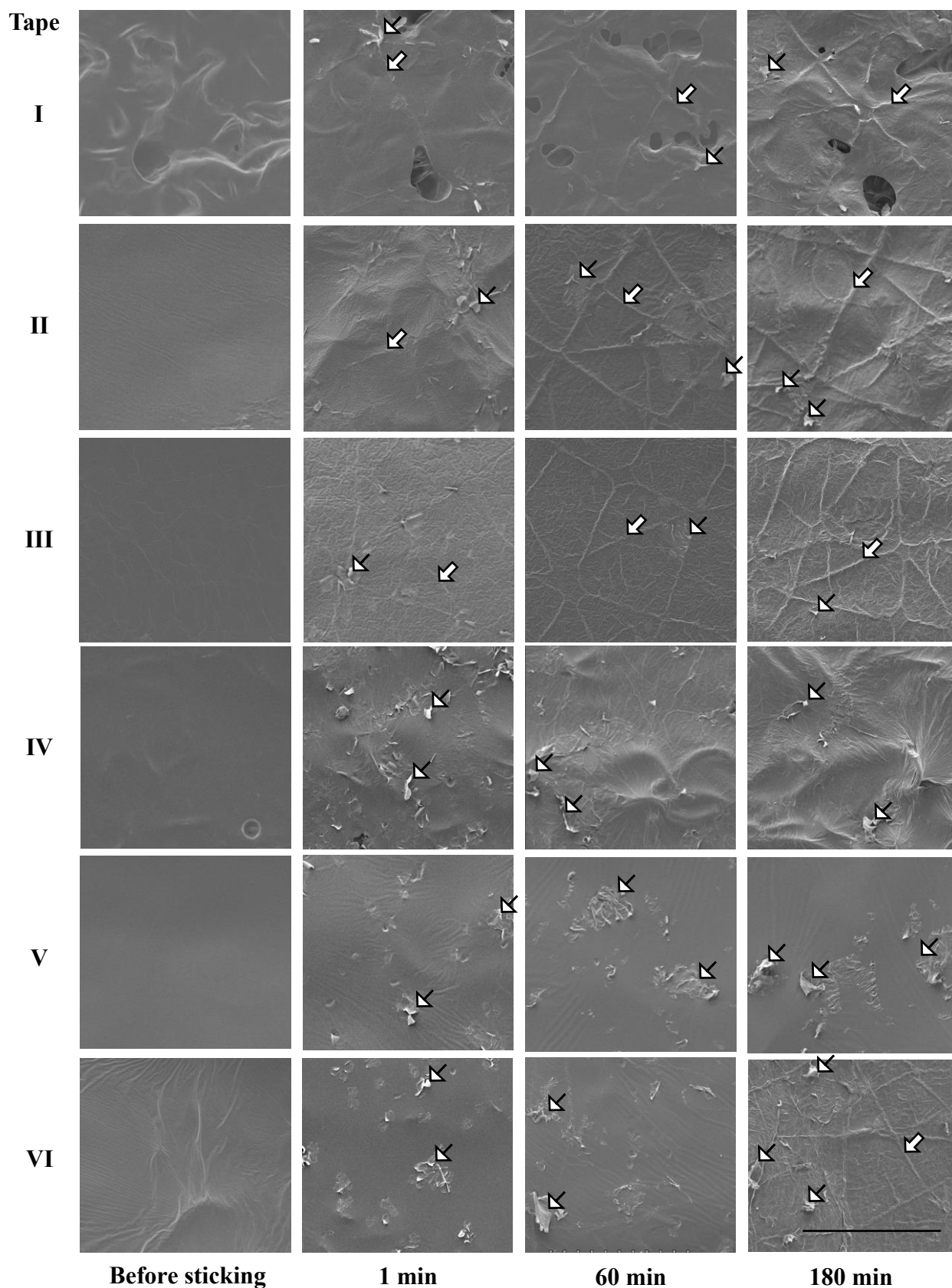
Table 3 に各試験製剤の保持力 (分) を示す。保持力は試験製剤によって異なり、Tapes IV 及び V は他の試験製剤と比較して大きかった (それぞれ 10.3 及び 9.57 分)。一方、Tapes I, II, III 及び VI の保持力はこれらよりも小さかった (それぞれ 1.59, 5.84, 2.23 及び 3.31 分)。



**Fig. 5 Influence of application times on the peel forces (N) of NST on SSP (a) and *in vivo* human skin (b).**

Each column is shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=4-5).

\*:  $p < 0.05$  compared with peel force 180 min after sticking (Dunnett's test).



**Fig. 6** Scanning electron microscopic (SEM) image of pressure sensitive adhesive (PSA) of each tape before and 1, 60 and 180 min after sticking tapes on *in vivo* human skin.

⬇ : Detached corneocytes, ⇨ : deformation of PSA into the skin surface shape.

Scale bar indicates 500  $\mu\text{m}$  (magnification: 100).

**Table 3   Static shear adhesion (min) of ST.**

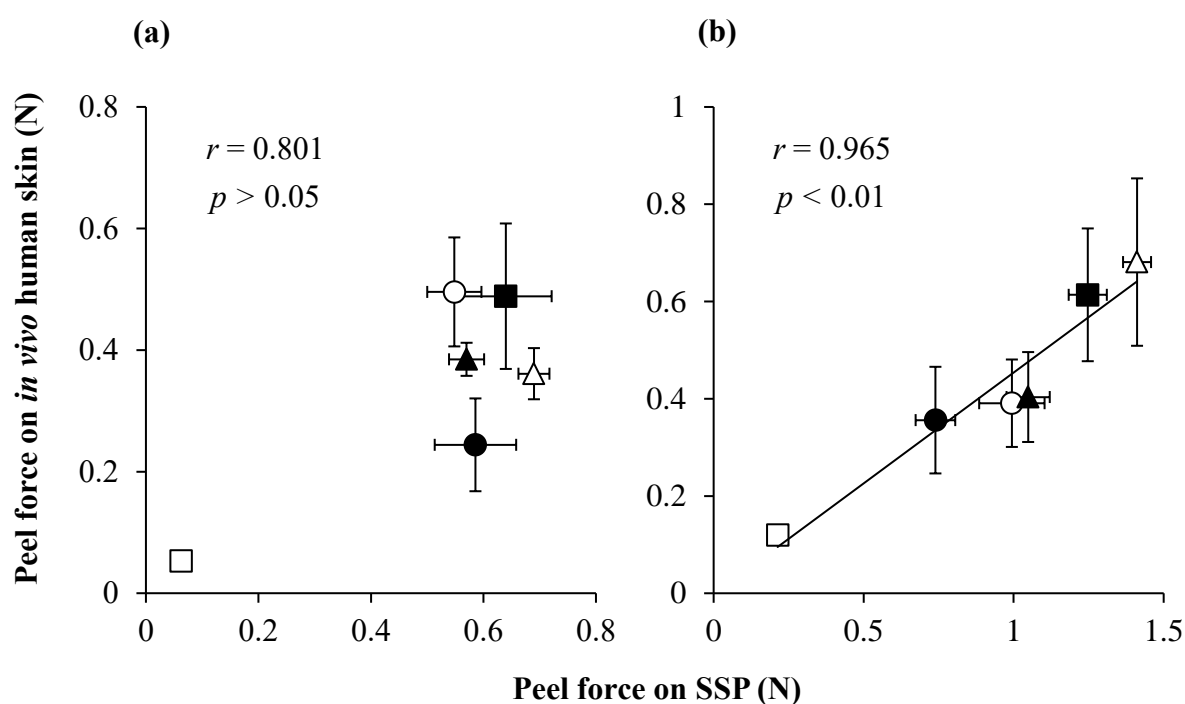
Tape	Static shear adhesion (min)
I	1.59 $\pm$ 0.08
II	5.84 $\pm$ 0.83
III	2.23 $\pm$ 0.35
IV	10.3 $\pm$ 1.1
V	9.57 $\pm$ 1.38
VI	3.31 $\pm$ 0.42

Each value is shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=4).



### 1-3-3 試験板と *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の相関性

Figure 7 に NST を SSP および *in vivo* ヒト皮膚に貼付してから 1 分後 (a) および 180 分後 (b) の剥離力 (N) の相関性を示す。いずれの試験製剤及び貼付時間においても、SSP における剥離力はヒト皮膚と比較して大きかった。貼付 1 分後では、両剥離力に相関性は認められなかった ( $r = 0.801, p > 0.05$ )。一方、180 分後では有意な相関性が認められた ( $r = 0.965, p < 0.01$ )。



**Fig 7. Relationships between peel forces (N) of NST on SSP and *in vivo* human skin 1 min (a) and 180 min (b) after sticking.**

Tape I (open squares), Tape II (open triangles), Tape III (open circles), Tape IV (closed squares), Tape V (closed triangles) and Tape VI (closed circles).

Each data point is shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=4-5).

## 第4節 考察

本研究で用いた試験製剤は、いずれも **backing** が織布または不織布で構成されており、伸縮性を有していた。各テープ剤の引張応力-歪曲線は非線形であり、歪が大きくなると急激にヤング率が増大した (Fig. 3)。テープ剤の伸縮性はヤング率が小さい領域では布を構成する絡み合った糸の曲げ効果に依存し、ヤング率が大きい領域では糸自身の伸長に依存する<sup>48)</sup>。各テープ剤の剥離力試験によって測定された **ST** の剥離力は、いずれもテープ剤の伸縮性試験における 30% 伸長長さに対応する引張応力より小さく、ヤング率が線形性を示す低い領域に対応していた。このため、テープ剤の剥離力に対する伸縮性の影響を考察するために、30% 伸長長さまでのヤング率を用いることは妥当である。緒言でも述べたように、試験製剤の伸縮性の違いは剥離試験による粘着力の評価に影響を与える。このため、伸縮性を抑制した **NST** を調製して剥離試験を行い、得られた剥離力を **ST** と比較することで、剥離力の測定値に対する伸縮性の影響を評価するとともに、伸縮しない条件で製剤間の剥離力の測定値を比較した。その結果、**Tape I** を除いて、**NST** の剥離力は **ST** よりも有意に大きかった ( $p < 0.05$ ) (Table 2)。これは、製剤の伸縮によって剥離応力が緩和することを示唆している。**Tape I** は他のテープ剤と比較して剥離力が小さいため、剥離試験において **ST** がほとんど伸長せず、伸長による剥離応力の緩和も小さかったと推察された。また、**Tape I** の剥離力がほとんど変わらなかったことから、**NST** とするために **backing** に **OPP** テープを貼付したこと自体による試験片の厚みの変化は、テープ剤の剥離力の測定値に対してほとんど影響しないと考えられる。本研究では **JP 17** 及び **JIS Z 0237** に規定されたものと同様の剥離角度を維持する機構を備えた剥離試験機を用いたが (Fig.1)、**ST** では伸長によって剥離角度が変化した。一方、**NST** では剥離角度は  $90^\circ$  を維持した (Fig. 4)。また、**ST** と **NST** の剥離力の比は **NST** の剥離力の順位とほとんど一致していた (Table 2)。以上の結果から、テープ剤の伸縮性と粘着力の両方が剥離力の測定値に影響したと考えられた。**SSP** とヒト皮膚は表面特性が異なるため、それらはテープ剤の剥離力に対してさらに複雑な影響を与えると予想される。そこで、これらの被着体間の剥離力を比較するために以降の検討には **NST** を

用いた。

SSP ではいずれのテープ剤においても貼付してから 180 分後まで剥離力が経時的に増大し、その後一定となった (Fig. 5)。一方、ヒト皮膚では Tapes I 及び II の剥離力は増大したが、Tapes III - VI の剥離力はほとんど変わらなかった。これは、SSP と比較してヒト皮膚では剥離力を変化させる要因がより複雑であるためと考えられた。剥離力が経時的に増大する要因として、PSA の分子再配列や表面の凹凸に対する PSA の浸透が報告されている<sup>40, 41)</sup>。これらは、PSA を構成する分子の拡散性や、全体としての粘弾性に依存する。また、PSA の分子再配列は被着体にかかわらず生じるが、凹凸に対する PSA の浸透は表面が平滑な被着体では生じない。一般に、BA 加工が施された SSP の算術平均粗さ (Ra) は約 0.05  $\mu\text{m}$  であり、ヒト皮膚 (Ra: 約 20  $\mu\text{m}$ ) に比べて表面が平滑である<sup>12, 49)</sup>。従って、SSP においては主に分子再配列が、ヒト皮膚においては分子再配列と PSA の浸透の両方が剥離力の経時的な増大に寄与したと推察された。これを確認するために、SEM を用いてヒト皮膚に貼付した後の PSA の変形を観察した。さらに、保持力試験によって PSA の柔らかさも評価した。保持力はタックや剥離力よりも長い時間領域における PSA の粘性を反映する粘着力評価法であり、PSA が柔らかいほど保持力は小さくなる。Tape IV 及び V の保持力は、他のテープ剤と比べて大きい傾向がみられた (Table 3)。従って、これらのテープ剤の PSA は他のテープ剤と比較して硬いと考えられ、それによりヒト皮膚に貼付した後の PSA の変形はほとんどみられなかったと推察できる (Fig. 6)。一方、保持力がより小さく PSA が柔らかいテープ剤 (Tapes I, II, III 及び VI) では皮膚表面の形状を写し取る様な PSA の変形が明瞭に観察された。従って、ヒト皮膚においては貼付後に PSA が皮溝に浸透することで、PSA と皮膚界面の接触面積を増大させ、その進行が剥離力を経時的に増大させたと考えられた。さらに、Tapes IV - VI では剥離したテープ剤の PSA に角質細胞が付着していた (Fig. 6)。この角質の離脱は、PSA の粘着力よりも角質細胞の凝集力が低いときに生じる。これらのテープ剤では、この角層の離脱が剥離力の測定値を低下させた可能性が考えられた<sup>32)</sup>。以上の結果から、ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の経時変化は、皮溝への PSA の経時

的な浸透と角層の離脱が関係しており、SSP とは異なる要因を考慮する必要があると考えられた。

JIS Z 0237 及び ASTM D 3300 の剥離試験法では、SSP に試験片を貼付してから 1 分後に剥離することが規定されている<sup>19, 20)</sup>。そこで、貼付してから 1 分後と SSP において安定した剥離力が得られた 180 分後において、SSP とヒト皮膚における剥離力の相関性を比較した。その結果、貼付 1 分後では有意な相関は示されなかったが ( $p > 0.05$ )、貼付 180 分後では有意な相関が示された ( $p < 0.01$ ) (Fig. 7)。SSP に貼付してから 180 分後では、1 分後と比べて各テープ剤の剥離力が増大するが、その過程で分子の再配列が進むため、値が安定し、相関関係も明確になったと考えられた。また、ヒト皮膚に貼付した 1 分後では接触面積が十分でないが、PSA が変形することでヒト皮膚と PSA の間の接触面積が増大し、テープ剤間の剥離力の差が明確となって、1 分後においても十分な接触面積が生じる SSP の結果との相関性が高まったことも考えられる。

以上、第 1 章ではテープ剤の剥離力に対して、テープ剤の伸縮性及び貼付時間が影響を及ぼすことを明らかにした。さらに、テープ剤の伸縮性を抑制した NST を SSP 及びヒト皮膚に貼付してから 180 分後に剥離試験を行うことで、両試験間に良好な相関性が得られることも明らかにした。この剥離試験法は、SSP 及びヒト皮膚における剥離力の比較に有用であると考えられる。第 2 章では、第 1 章で確立した剥離試験法を用いて、SSP 及びヒト皮膚においてテープ剤の剥離試験を行うことで、テープ剤の剥離力に影響を及ぼす被着体側の要因について更なる解析を試みた。

## 第2章 *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の変動要因の解析

### 第1節 小緒言

テープ剤の粘着性能に関わる過程は付着から保持に至る粘着過程と剥離過程に分けて考えることができる。粘着過程に関わる主要な要因としては、第1章で論じた PSA の変形に加えて、被着体と PSA の SFE が挙げられる。皮膚表面もしくは試験板の SFE ( $\gamma_s$ ) についていえば、皮膚表面  $\gamma_s$  はその表面に存在する皮脂の量及び組成の影響を受けることなどが考慮すべき要因として指摘できる。さらに、皮膚上の皮脂の量は解剖学的部位及び季節によって異なることにも注意が必要である<sup>50, 51)</sup>。前腕部は顔や頭部などの他の部位と比較して皮脂量が少ない部位であるが、エーテルによる脱脂を行うことで  $\gamma_s$  は 42.5 mJ/m<sup>2</sup> から 38.7 mJ/m<sup>2</sup> まで低下することが報告されている<sup>30)</sup>。さらに、styrene-isoprene-styrene (SIS) block copolymer やアクリル系 PSA は組成によって異なるが、その  $\gamma_s$  は 30-40 mJ/m<sup>2</sup> 程度である<sup>12, 52)</sup>。

粘着力に関与する分子間力のうち、極性成分が関与せずに分散力のみが寄与する場合、被着体の  $\gamma_s$  と PSA の  $\gamma_s$  が一致するか被着体の  $\gamma_s$  の方が 10 mJ/m<sup>2</sup> 程度まで大きいときに粘着力は極大を示す。両者間で水素結合が形成され、それが粘着に関与する場合は、 $\gamma_s$  と粘着力の関係は異なり、分散力のみが作用するときよりも大きい粘着力を示す<sup>12)</sup>。いずれにしても、PSA が被着体表面でぬれ拡がり、粘着が成立するためには、被着体の  $\gamma_s$  は PSA のそれよりもある程度高いことが望ましいと考えられる。従って、季節や皮膚の処理により変化し得る皮膚の  $\gamma_s$  の値は PSA の粘着過程に影響し、剥離力の測定値に影響する要因の一つであると予想される。

テープ剤の剥離過程において、皮膚の変形や角層の離脱が生じることが報告されている<sup>13, 39)</sup>。皮膚変形は、剥離応力を緩和するだけでなく、剥離角度も変化させる。Steven-Fountain らによると、剥離力の測定値は被着体のヤング率及び剥離時の被着体の変形の増大に伴って増大する<sup>53)</sup>。従って、各被検者の皮膚の弾性率の違いは剥離力の測定値に影響を及

ぼし、その影響の大きさは各テープ剤本来の粘着力によっても異なることが予想される。一方、テープ剤の剥離に伴う角層の離脱は、PSA と皮膚の界面破壊に要するエネルギーよりも角質細胞間の凝集力が低いときに生じる。また、角質細胞間の凝集力は、角層の水和によって低下することが報告されている<sup>54)</sup>。テープ剤を貼付することにより皮膚表面は閉塞され、発汗や不感蒸泄によって水和される。従って、テープ剤を貼付することで生じる角質細胞間の凝集力の変化も剥離力に対して影響を及ぼす可能性がある。

そこで第 2 章では、第 1 章で確立した試験板とヒト皮膚における剥離力が相関する NST を用いた剥離試験法を用いて *in vivo* ヒト皮膚における剥離試験を行い、同時に、各被検者の皮膚について粘着過程において剥離力の測定値に影響を及ぼす要因と考えられる皮膚の水の接触角及び皮脂量を評価した。各テープ剤の剥離力と被着体の  $\gamma_s$  の関係は、 $\gamma_s$  値が異なる試験板を用いた剥離試験によって評価した。さらに、テープ剤の剥離過程において剥離力に影響を及ぼす要因として、テープ剤剥離時の皮膚の変形及び角層の離脱を評価した。また、角層の離脱に影響する要因として角層の水和状態を評価した。これらの結果から、*in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の測定値に対して変動を与える被着体側の要因を考察した。

## 第2節 実験方法

### 2-2-1 試験製剤

試験製剤として 1-2-1 と同じテープ剤を用いた。

### 2-2-2 被検者

健康な成人 17 名（男性: 11 名、女性: 6 名、年齢:  $22 \pm 2$  歳）を対象とした。なお、本研究は城西大学・城西短期大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認（人医倫-2017-05A）を得た上で実施した。すべての被検者に対し、実験の内容について十分な説明を行い、同意を得た。すべての被検者は、試験前日の入浴後から、前腕内側部にいかなる薬及び化粧品等も塗布しないように指導した。

### 2-2-3 試験片の調製

1-2-3 と同じ方法で NST を調製した。

### 2-2-4 異なる表面自由エネルギーをもつ試験板におけるテープ剤の剥離試験

環境制御室（温度  $25.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、R.H.  $60.1 \pm 1.6\%$ ）内で以下の試験を行った。メタノールで清拭し、表面温度を  $32^\circ\text{C}$  に調節した polytetrafluoroethylene (PTFE)、polypropylene (PP)、polyethylene (PE)、polycarbonate (PC)、polymethyl methacrylate (PMMA) 及び SSP に試験片を貼付した。その後、1-2-5 と同様の方法で圧着し、各試験板をチャンバー上に置き、表面温度を  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持した。貼付してから 180 分後に、1-2-5 と同様の方法で剥離力 (N) を測定した。

### 2-2-5 試験板及び *in vivo* ヒト皮膚の表面自由エネルギーの測定

試験板及び *in vivo* ヒト皮膚の  $\gamma_s$  を測定するために、蒸留水（ $18.2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$ , PURELAB flex-UV, ELGA LabWater, UK）、formamide（purity:  $> 98.5\%$ 、関東化学株式会社、東京）及び

diiodomethane (purity: > 99.0%, 関東化学株式会社、東京) をモデル液体として使用した。各モデル液体の表面張力と vOCG (van Oss-Chaudhury-Goods) モデルによる各成分の文献値を Table 4 に示す<sup>55,56)</sup>。各モデル液体 5  $\mu$ L を被検者 (5 名、男性、年齢: 22  $\pm$  2 歳) の前腕部に 6 回または、表面温度を 32  $\pm$  0.5  $^{\circ}$ C に調節した試験板 (PTFE, PP, PE, PC, PMMA 及び SSP) に 10 回滴下した。Phoenix -I Portable Contact Angle Analyzer (Surface Electro Optics, Korea) を用いて液滴を撮影し、付属のソフトウェア (SEO Surfaceware ver. 9.1.2.41119, Surface Electro Optics, Korea) を用いて接線法で接触角を求めた。試験板または *in vivo* ヒト皮膚において測定した各モデル液体の接触角の平均値と表面張力の文献値を vOCG モデル (式 (2)) にそれぞれ代入し、三元連立方程式を解くことで、試験板及び *in vivo* ヒト皮膚の  $\gamma_S$  値を求めた。結果は、各液滴及び被検者の平均値として示した。

$$\sqrt{\gamma_L^{LW} \gamma_S^{LW}} + \sqrt{\gamma_L^- \gamma_S^+} + \sqrt{\gamma_L^+ \gamma_S^-} = \frac{1}{2} \gamma_L (1 + \cos \theta) \quad \dots (2)$$

ここで、 $\gamma^{LW}$  は Lifshitz van der Waals 成分であり、分散力、配向力および誘起力を含む。また、 $\gamma^-$  は塩基性成分、 $\gamma^+$  酸性成分、 $\theta$  は各モデル液体の接触角及び  $\gamma_L$  はモデル液体の表面張力である。また、各試験板または *in vivo* ヒト皮膚の SFE の酸塩基成分 ( $\gamma_S^{AB}$ ) は式 (3) によって計算し、 $\gamma_S$  は  $\gamma_S^{LW}$  と  $\gamma_S^{AB}$  の和として求めた。

$$2\sqrt{\gamma_S^- \gamma_S^+} = \gamma_S^{AB} \quad \dots (3)$$

**Table 4 Surface tension component according to vOCG method.**<sup>55, 56)</sup>

Liquid	Surface tension component according to vOCG method (mN/m)			
	$\gamma_L^{LW}$	$\gamma_L^-$	$\gamma_L^+$	$\gamma_L$
Water	21.8	25.5	25.5	72.8
Formamide	39.0	39.6	2.28	58.0
Diiodemethane	50.8	0.00	0.00	50.8



## 2-2-6 *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験と皮膚特性の測定

試験開始 30 分前に、被検者（男性: 6 名、女性: 6 名、年齢:  $22 \pm 2$  歳）を 2-2-4 と同様に制御した環境制御室に入室させ、前腕内側を蒸留水を含む脱脂綿で清拭した。十分に乾燥させた後、試験片を貼付する部位 6 箇所及び貼付しない部位 1 箇所の経皮水分蒸散量 (Transepidermal water loss, TEWL:  $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ )、capacitance (a.u.) 及び水の接触角 (deg.) を測定し、その後 1-2-5 と同様の方法で試験片を圧着した。貼付部位の外側の皮膚の伸びを抑制するために、試験製剤貼付部位の両脇にサージカルテープを貼付した。さらに、皮脂を採取するために脱脂した濾紙 (No. 51B、東洋濾紙株式会社、東京) を  $2.2 \times 5.5 \text{ cm}$  ( $12.1 \text{ cm}^2$ ) に裁断し、それを前腕内側部に貼付した。試験片を貼付してから 180 分後に、1-2-5 と同様の方法で剥離試験を実施し、剥離力 (N) を算出した。このとき、テープ剤の剥離時の皮膚の変形 (mm) を評価するために、デジタルカメラ (EOS kiss x7、キヤノン株式会社、東京) を用いて剥離過程を撮影した (Fig. 8)。皮膚の変形は、式 (4) により撮影距離 (約 25 cm) を補正して求めた。直ちに、剥離部位の TEWL 及び capacitance を測定した。その後、別に貼付していた濾紙を採取し、付着した皮脂を定量した。

$$\frac{\varepsilon (\text{mm})}{t (\text{mm})} \times \text{Tape width (12 mm)} = \text{Skin deformation (mm)} \quad \dots (4)$$

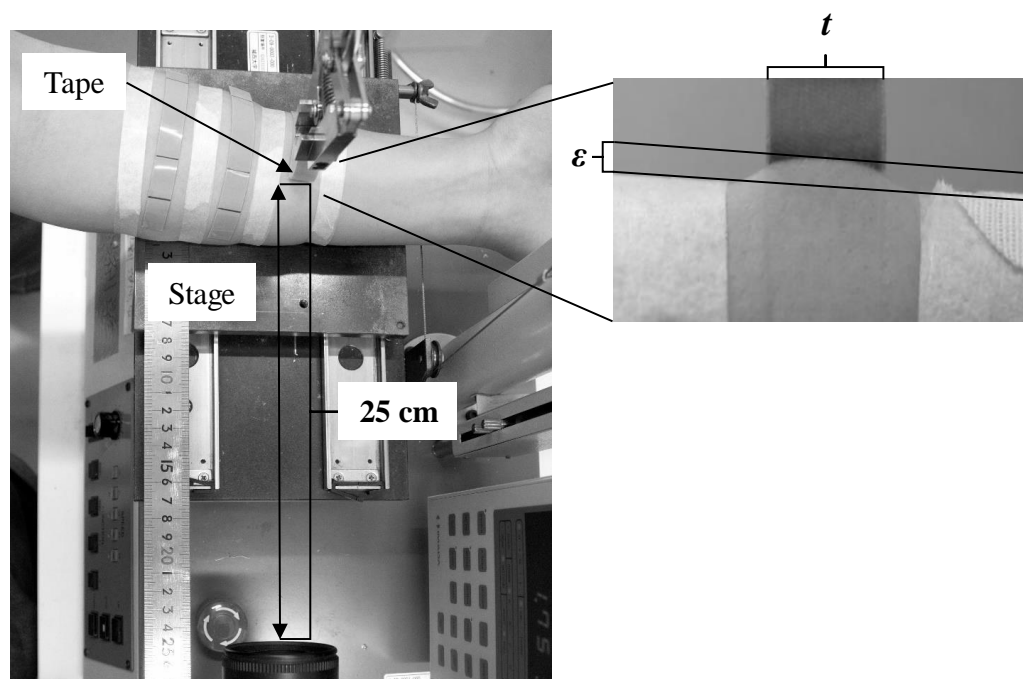


Fig. 8 An aspect of skin deformation measurement.

TEWL は、MSC-100/TM300<sup>®</sup> (Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany) のプローブを測定部位に押し当て、10 秒後から 10 回測定し平均値を得た。Capacitance は、Corneometer<sup>®</sup> CM825 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany) のプローブを測定部位に押し当て、直後から 6 回測定し平均値を得た。なお、TEWL と capacitance は 1 秒間に 1 回測定される。水の接触角の測定に際し、5  $\mu$ L の蒸留水を各部位に 2 回滴下して Phoenix-I Portable Contact Angle Analyzer (Surface Electro Optics., Korea) を用いて撮影した。得られた画像から、式 (5) を用いて接触角を求めた。

$$\theta = 2 \arctan \frac{h}{r} \quad \cdot \cdot \cdot (5)$$

ここで、 $\theta$  は接触角、 $h$  は液滴の高さ、 $r$  は液滴の底面長さである。剥離試験と皮膚特性の測定は、各被検者について 5 日間以上間隔をあけて 3 回繰り返し、平均値を示した。

## 2-2-7 皮脂の定量<sup>57)</sup>

2-2-6 で採取した濾紙に 3 mL のクロロホルム : メタノール (2 : 1) を加え、37°C で 20 分間超音波照射し、皮脂を抽出した。得られたサンプルを窒素気流下 50°C で乾固し、測定するまで -30°C で保存した。試料にクロロホルム : メタノール (2 : 1) を 100  $\mu$ L 加えて再溶解し、HPTLC プレート (HPTLC Silicagel 60, Merck KGaA, Germany) に、ガラス毛细管 (ringcaps, Hirschman laborgerate, Germany) を用いてその 5  $\mu$ L スポットした。ヘキサンおよびベンゼンでプレートの上端 (10 cm) まで展開した後、ヘキサン : ジエチルエーテル : 酢酸 (85 : 15 : 1) でプレートの下端から 9 cm のところまで展開した。乾燥後、10% 硫酸銅 (II) - 8% リン酸溶液を噴霧し、150°C で 10 分間加熱することで発色させた。得られたクロマトグラムを DP-D5000Doc (バイオツールズ株式会社、日本) およびデジタルカメラ (EOS kiss x7) を用いて撮影し、Image-J (National institutes of health, MD, USA) を用いて解析した。各脂質の標準品として、palmitic acid (Free fatty acid; FFA, Sigma-Aldrich, MO, USA)、glyceryl trioleate (Triglyceride; TG, Sigma-Aldrich, MO, USA)、myristyl myristate (Wax ester; WE,

Nu-Chek Prep, Inc., MN, USA) 及び squalene (SQ、富士フイルム和光純薬株式会社、東京) を用いた。測定は各サンプルについて 2 回行い、平均値を結果とした。また、皮脂量 (sebum lipids) は、4 種類の脂質量 (FFA, TG, WE 及び SQ) の合計として単位面積あたりの脂質量 ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) で示した。

#### 2-2-8 角層離脱面積の測定<sup>58)</sup>

2-2-6 で剥離した試験片の粘着面に染色液 (1.0% Brilliant green 及び 2.0% Gentian violet B を含む 20% Ethanol 溶液) を塗布し、5 分間静置した。その後、流水で染色液を除去した。粘着面を倒立顕微鏡 IX70 (オリンパス株式会社、東京) を用いて 20 倍で撮影した。得られた画像の濃淡を Image-J を用いて 2 値化し、染色された面積を測定した。各試験片について 2 視野ずつ行い、角層離脱面積は、顕微鏡視野中の試験片の粘着層に付着した角層の面積の割合 (%) の平均値として示した。

#### 2-2-9 傾斜式ボールタック試験 (J. Dow 法)<sup>18)</sup>

各試験製剤の粘着面を上向きにして、斜度  $30^\circ$  に傾けたステンレスチャンバー上に固定し、長さ 100 mm の粘着面が露出するように、試験製剤の上端と下端を紙で覆った (Fig. 9)。粘着面の表面温度を  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持し、助走距離を 100 mm として粘着力試験用のステンレス鋼球を転がした。粘着面で停止した鋼球のうち、最も重い鋼球のボールナンバーをタックとして示した。

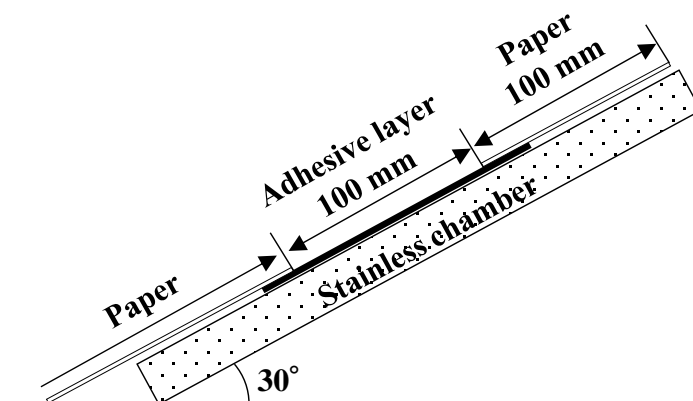


Fig. 9 Schematic chart of the inclined ball tack tester.

## 2-2-10 垂直測定ボールタック試験<sup>59)</sup>

各試験製剤の粘着面を上向きにして、剥離試験機のステージに載せたステンレスチャンバー上に固定し、粘着面の表面温度を  $32 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に維持した (Fig. 10 (a))。綿糸を用いて剥離試験機のロードセルから吊り下げた内径 12 mm のリングに、粘着試験用のステンレス鋼球 (No. 18, 直径 : 9/16 inch) を載せた。ロードセルを 300 mm/min 速度で下降及び上昇させることで、リングに載せた鋼球を粘着面に 2 ~ 3 秒間接触させた後、引きはがした。引きはがし始めから終わりまでの応力-移動距離曲線の極大値をタック (N) として示した (Fig. 10 (b))。また、得られた曲線の引きはがし始めから終わりまでの曲線下面積をタックエネルギー (J) として示した。測定は 5 回行い、平均値として示した。

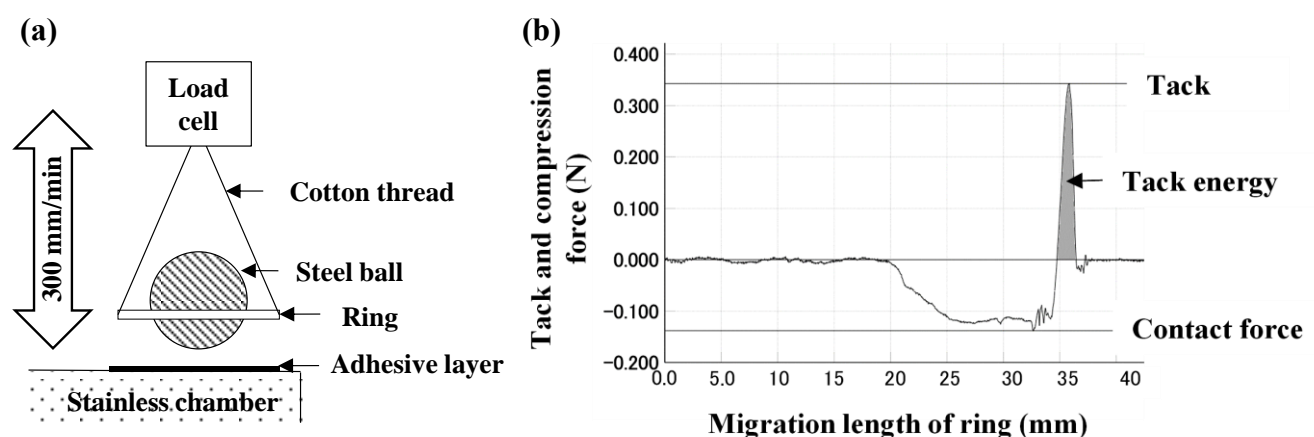


Fig. 10 Schematic chart of a vertical ball tack tester (a) and typical tack and compression force (N) vs. migration length of ring (mm) curve of tape II (b).

## 2-2-11 統計解析

テープ剤貼付前後の TEWL と capacitance の比較には paired-*t* 検定を用いた。皮膚の弾性率の性差は Student's *t* 検定を用いて評価した。テープ剤の剥離力と各要因の相関性は、Pearson の検定を用いて評価した。すべての検定において、両側  $p < 0.05$  を有意とみなした。

### 第3節 結果

#### 2-3-1 *In vivo* ヒト皮膚の表面自由エネルギーがテープ剤の剥離力に及ぼす影響

Table 5 に各試験板及びヒト皮膚の vOCG モデルによる  $\gamma_s$  (mJ/m<sup>2</sup>) とその成分を示す。各試験板及びヒト皮膚の  $\gamma_s$  値は、PTFE < PP < PE < Skin < SSP < PC < PMMA の順で大きく、その値は文献値とほとんど一致していた<sup>30,60-63</sup>。また、PC、PMMA 及びヒト皮膚は  $\gamma_s^{AB}$  成分を有していたがその寄与は小さかった。

Figure 11 に、各テープ剤の剥離力 (N) と  $\gamma_s$  (mJ/m<sup>2</sup>) の関係を示す。Tape VI を除いて、各テープ剤の剥離力は  $\gamma_s$  に依存して増大する傾向を示した。一方、Tape VI では試験板の  $\gamma_s$  が 30 mJ/m<sup>2</sup> 付近で剥離力が最も大きくなった。

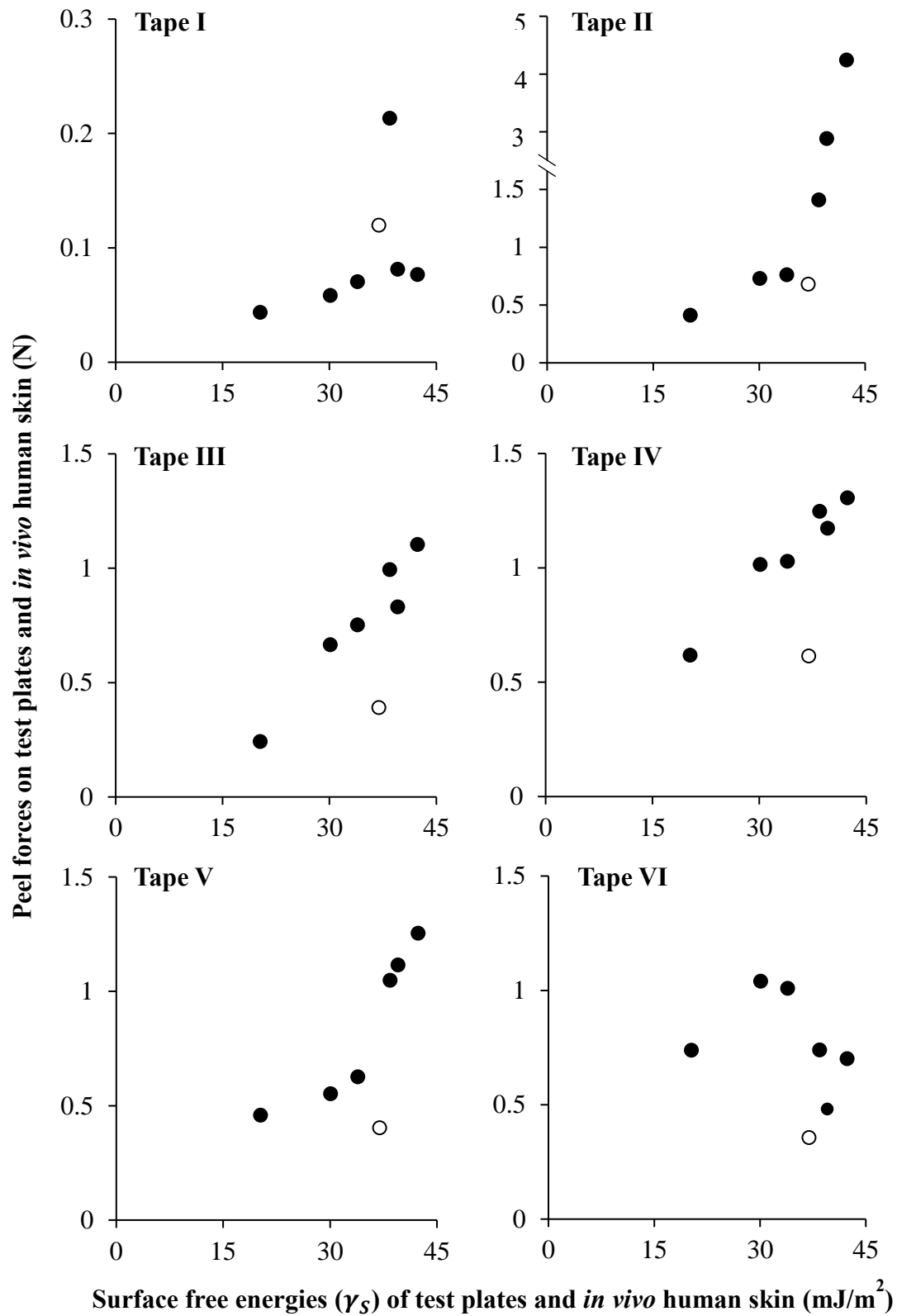
Figure 12 に、各被検者の前腕部の水の接触角 (deg.) と Tape I の剥離力 (N) の関係を示す。水の接触角は、被検者 5 で 101° と最も大きく、被検者 12 では 82.5° と最も小さかった。また、水の接触角と Tape I の剥離力の関係については、有意な負の相関性 ( $r = -0.828$ ,  $p < 0.001$ ) が認められた。なお、他のテープ剤ではほとんど相関性が認められなかった (data not shown)。

Figure 13 に、各被検者の前腕部より採取した皮脂の典型的なクロマトグラムを示す。また、figure 14 に各被検者の皮脂量 (mg/cm<sup>2</sup>) を示す。各皮脂成分量の平均値は SQ (6.5%) < WE (22.5%) < TG (26.1%) < FFA (44.9 %) の順で多かった。また、その合計量は被検者 12 では 0.894 mg/cm<sup>2</sup> と最も多く、被検者 5 では 0.203 mg/cm<sup>2</sup> と最も少なかった。

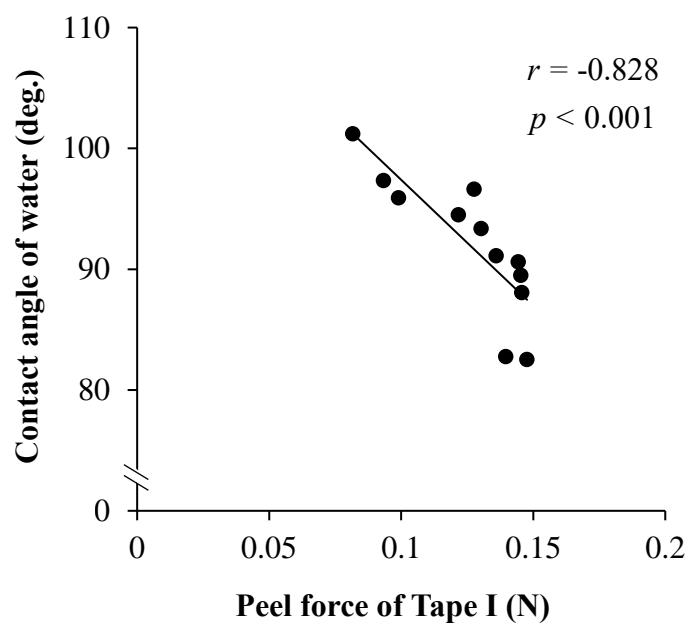
Figure 15 に皮脂量 (mg/cm<sup>2</sup>) と水の接触角 (deg.) (a) 及び FFA 量 (mg/cm<sup>2</sup>) と水の接触角 (deg.) の関係 (b) を示す。いずれも有意な負の勾配を有する関係が認められた ( $y = -22.8x + 104$ ,  $r^2 = 0.646$ ,  $p < 0.01$  及び  $y = -59.4x + 106$ ,  $r^2 = 0.726$ ,  $p < 0.001$ )。また、その切片はいずれも Mavon らが報告したエーテル脱脂後の前腕部における水の接触角 (約 101°) とほとんど一致していた<sup>30</sup>。なお、各被検者の他の皮脂成分の量は、水の接触角とほとんど相関しなかった (data not shown)。

**Table 5** Contact angles of water, formamide and diiodomethane and SFE (surface free energy) components according to the van Oss-Chaudhury-Goods (vOCG) model on test plates and *in vivo* human skin.

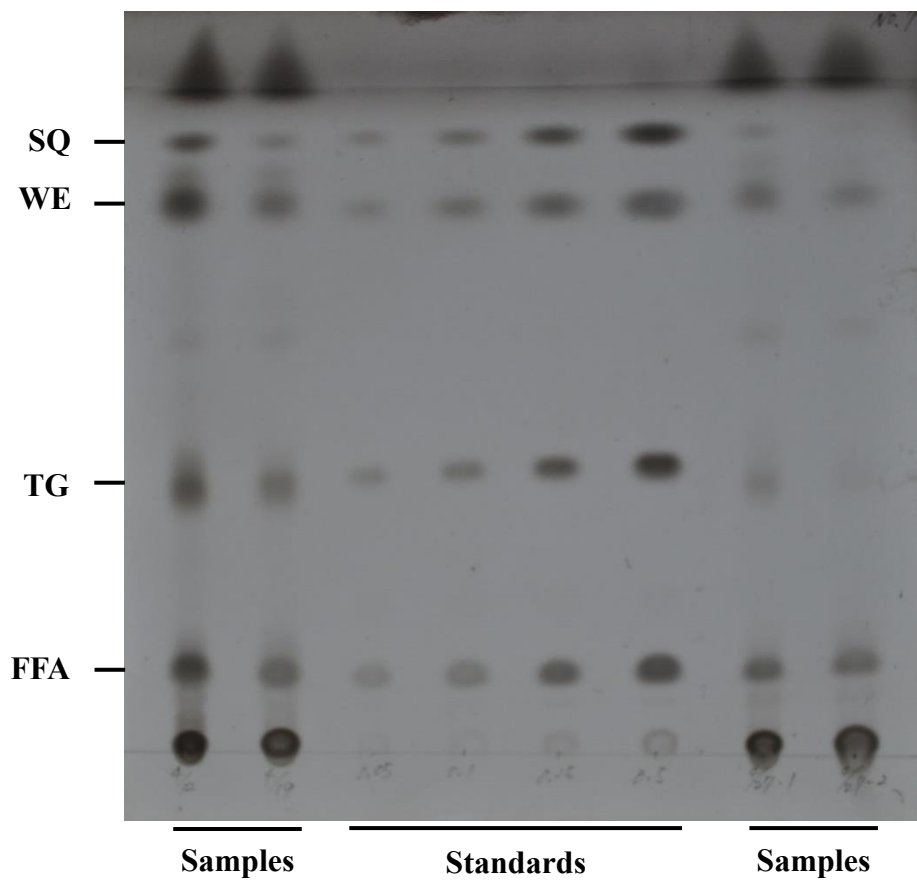
Substrate	Contact angle (deg.) $\pm$ S.D.			SFE component according to vOCG method (mJ/m <sup>2</sup> )				SFE from literatures (mJ/m <sup>2</sup> )	
	Water	Formamide	Diiodomethane	$\gamma_S^{LW}$	$\gamma_S^-$	$\gamma_S^+$	$\gamma_S^{AB}$	$\gamma_S$	$\gamma_S$
Polytetrafluoroethylene; PTFE	116 $\pm$ 1	90.5 $\pm$ 2.0	74.7 $\pm$ 0.6	20.3	0	0	0	20.3	19.6 - 23.9 <sup>(60)</sup>
Polypropylene; PP	93.8 $\pm$ 1.4	77.3 $\pm$ 0.7	57.4 $\pm$ 1.4	30.1	3.80	0	0	30.1	29.4 - 30.1 <sup>(60)</sup>
Polyethylene; PE	87.8 $\pm$ 1.6	72.0 $\pm$ 1.3	50.7 $\pm$ 0.9	33.9	5.93	0	0	33.9	30 - 36.8 <sup>(60)</sup>
Stainless steel; SSP	62.0 $\pm$ 1.2	57.2 $\pm$ 0.3	40.4 $\pm$ 1.8	38.4	26.5	0	0	38.4	43 <sup>(62)</sup> ; 46 <sup>(63)</sup>
Polycarbonate; PC	79.0 $\pm$ 0.7	59.4 $\pm$ 0.9	41.4 $\pm$ 1.9	38.9	7.25	0.01	0.63	39.5	40.3 <sup>(61)</sup> ; 46 <sup>(60)</sup>
Polymethyl methacrylate; PMMA	69.8 $\pm$ 1.2	52.9 $\pm$ 1.4	35.9 $\pm$ 1.7	41.5	13.1	0.02	0.90	42.4	41.1 <sup>(60)</sup> ; 45 <sup>(61)</sup>
<i>In vivo</i> human skin	81.6 $\pm$ 4.9	61.1 $\pm$ 2.9	48.2 $\pm$ 2.0	35.3	6.20	0.10	1.60	36.9	38.7 <sup>(30)</sup>



**Fig. 11 Relationships between surface free energies ( $\gamma_s$ ) (mJ/m<sup>2</sup>) and peel forces of tapes on test plates and *in vivo* human skin (N).**  
Open circles: *in vivo* human skin, closed circles: test plates.

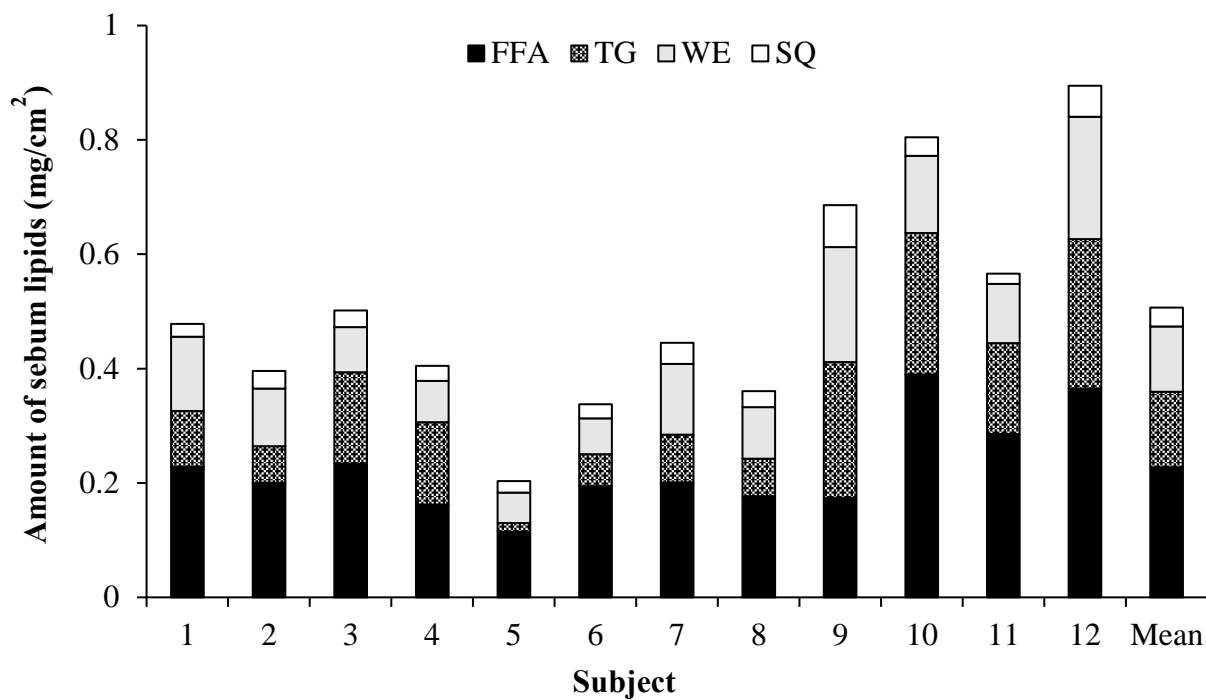


**Fig. 12** Relationships between peel force of Tape I (N) and contact angle of water (deg.) on *in vivo* human skin.

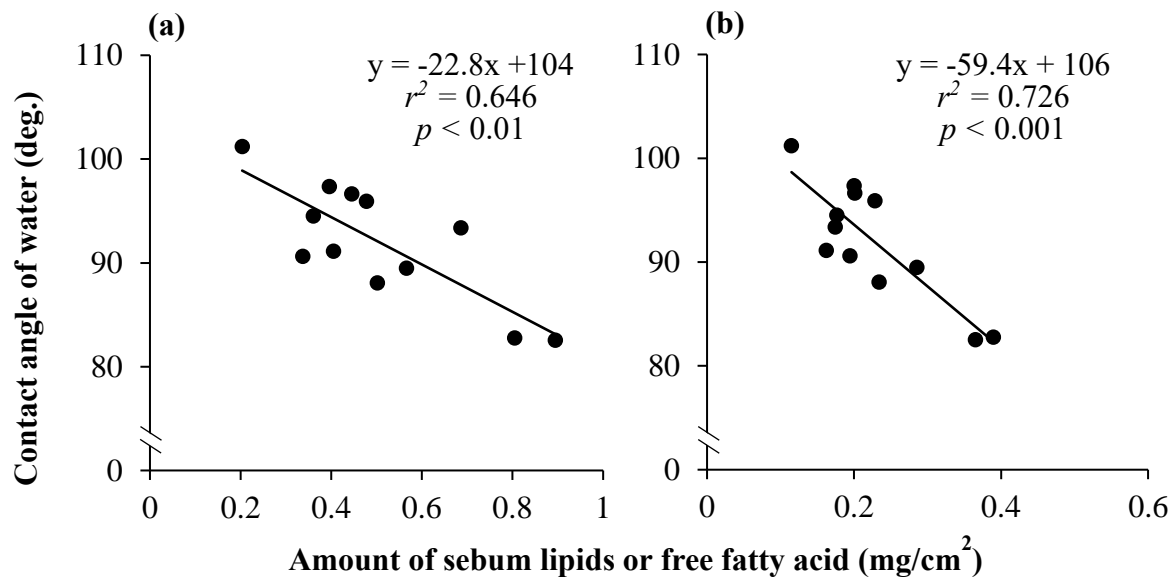


**Fig. 13** The HPTLC pattern of FFA, TG, WE and SQ.





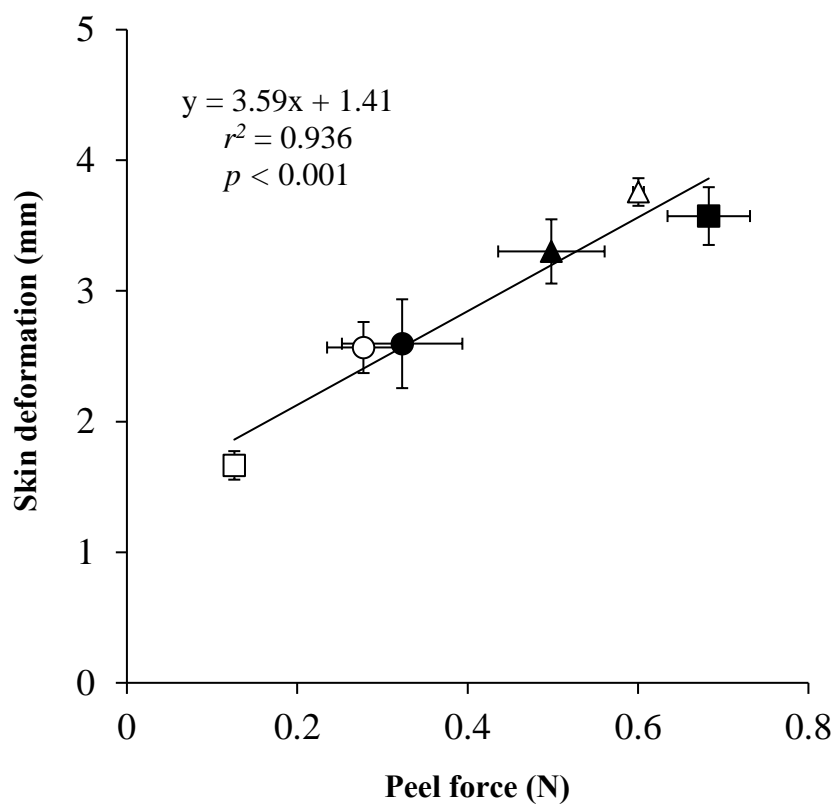
**Fig. 14** Amount of sebum lipids (mg/cm<sup>2</sup>) of forearm of each subject.  
FFA: free fatty acid, TG: triacylglycerol, WE: wax ester, SQ: squalene.



**Fig. 15** Relationships between amount of sebum lipids (a) or free fatty acid (b) (mg/cm<sup>2</sup>) and contact angle of water (deg.) on *in vivo* human skin.

### 2-3-2 *In vivo* ヒト皮膚の弾性がテープ剤の剥離力に及ぼす影響

Figure 16 に、各テープ剤の剥離力 (N) とテープ剤を剥離したときの皮膚の変形 (mm) の関係を示す。剥離力と皮膚の変形の間には、有意な正の勾配を有する関係が認められた ( $y = 3.59x + 1.41$ ,  $r^2 = 0.936$ ,  $p < 0.001$ )。



**Fig. 16 Relationships between peel force (N) and skin deformation (mm) of tapes on *in vivo* human skin.**

Tape I (open square), Tape II (open triangle), Tape III (open circle), Tape IV (closed square), Tape V (closed triangle) and Tape VI (closed circle).

Each data point is shown as the mean  $\pm$  S.E. (n=12).

Table 6 に、各被検者における各テープ剤の剥離力 (N) とテープ剤を剥離した時の皮膚の変形 (mm) との回帰直線の傾き (mm/N) と、回帰直線の決定係数を示す。被検者 12 を除いて、いずれの被検者においても有意な相関が認められた ( $p < 0.05$ )。また、その傾きは男性 (4.09 mm/N) よりも女性 (3.13 mm/N) の方が有意に小さく ( $p < 0.01$ )、女性の方が皮膚の弾性率が大きく、変形しにくいことが示された。

**Table 6 Slope (mm/N) and Coefficient of determination of the regression line between peel force (N) and skin deformation (mm) of tapes in each subject.**

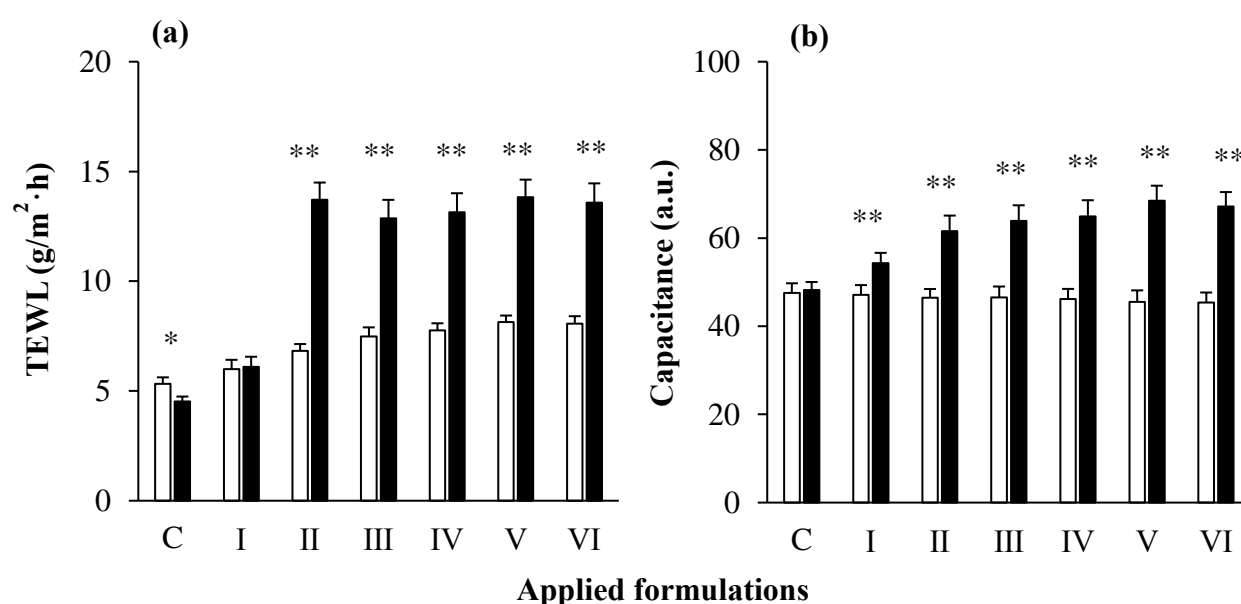
Subjects	Sex	Slope of the regression line (mm/N)	Coefficient of determination
1	M	2.79	0.661 <sup>*</sup>
2	M	4.87	0.968 <sup>*</sup>
3	M	3.91	0.779 <sup>*</sup>
4	F	3.25	0.902 <sup>*</sup>
5	F	3.30	0.899 <sup>*</sup>
6	M	3.62	0.781 <sup>*</sup>
7	F	3.40	0.776 <sup>*</sup>
8	F	3.17	0.865 <sup>*</sup>
9	M	7.42	0.824 <sup>*</sup>
10	F	2.29	0.663 <sup>*</sup>
11	F	3.35	0.930 <sup>*</sup>
12	M	1.96	0.344
		3.61 ± 0.407	0.783 <sup>*</sup>
Mean ± S.E.	M	4.09 ± 0.550	0.726 <sup>*</sup>
	F	3.13 <sup>†</sup> ± 0.121	0.837 <sup>*</sup>

M: male, F: female.

\*:  $p < 0.05$  (Pearson's test), †:  $p < 0.01$  compared with male (Student's  $t$ -test).

### 2-3-3 *In vivo* ヒト皮膚の水和と角質細胞の凝集力がテープ剤の剥離力に及ぼす影響

Figure 17 に、剥離試験前後の各被検者前腕部のテープ剤貼付部位 (I - VI) の TEWL ( $\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ ) (a) と capacitance (a.u.) (b) を、貼付していないコントロール部位 (C) のそれらの値と併せて示す。Tape I を貼付した部位の TEWL は、剥離試験前後でほとんど変わらなかったが、他のテープ剤 (Tapes II - VI) を貼付した部位では有意に増大した ( $p < 0.01$ )。なお、テープ剤を貼付していないコントロール部位の TEWL は、剥離試験を実施する時間の経過後でわずかであるが有意に低下した ( $p < 0.05$ )。いずれのテープ剤を貼付した部位においても剥離試験後の capacitance は、剥離試験前と比較して有意に増大した ( $p < 0.01$ )。一方、テープ剤を貼付していない部位の capacitance は、剥離試験の前後での時間経過でほとんど変わらなかった。



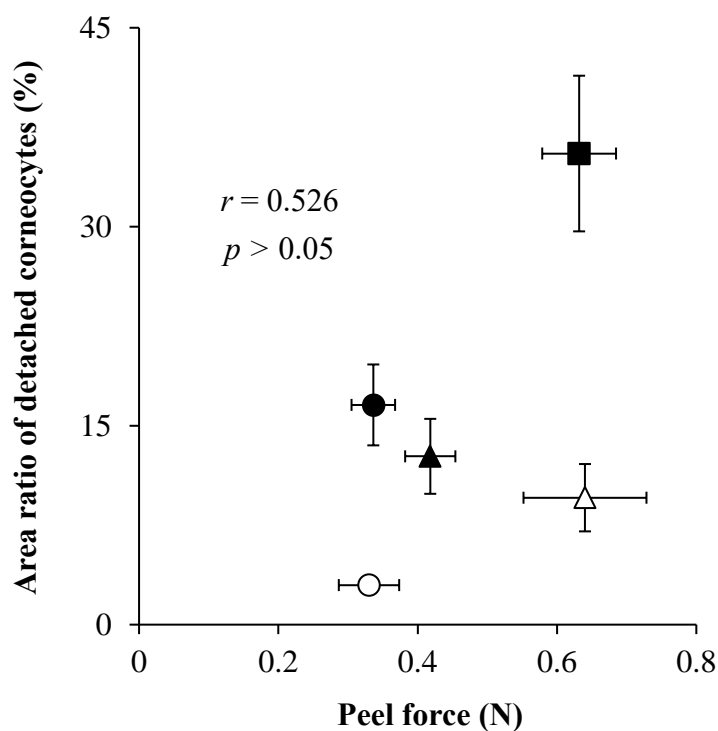
**Fig. 17** Transepidermal water loss (TEWL) ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ ) (a) and capacitance (a.u.) (b) in Tapes I - VI sticking area (I - IV) and unsticking area (C: control).

Open column: before peeling test, closed column: after peeling test.

Each column is shown as the mean  $\pm$  S.E. ( $n=12$ ).

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  compared with before peeling test (Paired *t*-test).

Figure 18 に、剥離したテープ剤に付着した角層の面積の顕微鏡視野中の割合 (%) とテープ剤の剥離力 (N) の関係を示す。なお、Tape I は backing 自体が染色されたことで測定に必要なコントラストが得られなかったため、評価できなかった。角層が離脱した面積は Tape III < II < V < VI < IV の順に大きく、テープ剤の剥離力の測定値との相関性は認められなかった ( $p > 0.05$ )。



**Fig. 18 Relationships between peel force of tapes (N) and area ratios of detached corneocytes (%).**

Tape II (open triangle), Tape III (open circle), Tape IV (closed square), Tape V (closed triangle) and Tape VI (closed circle).

Each data point shown as the mean  $\pm$  S.E. (n=8).

Table 7 に、傾斜式ボールタック試験 (J. Dow 法) 及び垂直測定ボールタック試験によって測定した、各テープ剤のタックを示す。傾斜式ボールタック試験で測定した各テープ剤のタック (ball number) は、Tape I < VI < V < III < II < IV の順に大きかった。一方、垂直測定ボールタック試験によって測定した各テープ剤のタック (N) は、Tape I < II < V < III < VI < IV の順に大きかった。また、タックエネルギー (J) は Tape I < II < V < III = IV ≤ VI の順に大きかった。なお、垂直測定ボールタック試験で測定したタックとタックエネルギーは、SSP に貼付してから 180 分後のテープ剤の剥離力 (N) と相関しなかった (それぞれ  $r = 0.600$ ,  $p > 0.05$  及び  $r = 0.653$ ,  $p > 0.05$ )。

**Table 7 Tack (ball number or N) and tack energy (J) of tapes measured by the inclined ball tack test and a vertical ball tack test.**

Tape	Inclined ball tack test		Vertical ball tack test	
	Ball number	Diameter (inch)	Tack (N) ± S.D.	Tack energy ( $\times 10^{-4}$ J) ± S.D.
I	6	3/16	0.144 ± 0.004	0.471 ± 0.032
II	17	17/32	0.398 ± 0.009	3.53 ± 0.21
III	16	1/2	0.514 ± 0.011	5.00 ± 0.23
IV	18	9/16	0.654 ± 0.001	5.01 ± 0.21
V	13	13/32	0.486 ± 0.007	4.31 ± 0.16
VI	9	9/32	0.619 ± 0.015	5.23 ± 0.33

## 第4節 考察

PSA の被着体への粘着力は、PSA によって被着体表面が濡れ（密着し）、界面にファンデルワール相互作用に基づく分子間結合や水素結合などが形成されることで生じる。そこで、各テープ剤の剥離力が被着体の  $\gamma_s$  に依存するか確認するために、異なる SFE をもつ複数の試験板及び *in vivo* ヒト皮膚において剥離試験を行った。各試験板及びヒト皮膚の  $\gamma_s$  は、表面張力が既知のモデル液体の接触角を測定することで求めた。その結果、Tape VI を除いて、 $\gamma_s$  が 20 - 42 mJ/m<sup>2</sup> 程度の試験板における各テープ剤の剥離力は、 $\gamma_s$  に依存して増大する傾向を示した（Fig. 11）。また、ヒト皮膚の  $\gamma_s$  は 36.9 mJ/m<sup>2</sup> であった。このため、ヒト皮膚における Tapes I - V の剥離力は、試験板と同様に SFE に依存して増大すると予想された。一方、Tape VI の剥離力は、他のテープ剤と異なり 30 mJ/m<sup>2</sup> 付近に剥離力の極大を示した。Tape I の PSA は、アクリル系粘着剤である（Table 1）。極性官能基を有するアクリル樹脂は、粘着性を調節するために粘着付与剤等を加えることもあるが、単独でも粘着性を示す<sup>12)</sup>。従って、アクリル樹脂の極性が、粘着性と被着体の  $\gamma_s$  の関係に影響したと考えられた。一方、Tapes II - VI の PSA は、SIS ホットメルト系粘着剤である。基剤である SIS block copolymer は、単独では粘着性を示さないため、粘着付与剤が添加されている。粘着付与剤の違いは、剥離力と被着体の  $\gamma_s$  の関係に影響する可能性がある。Tapes II - V は粘着付与剤として、極性官能基や二重結合をもつ天然ロジン樹脂またはテルペン樹脂を含む。これらのポリマー中の極性官能基や二重結合は、その SFE を増大させる<sup>64)</sup>。一方、Tape VI の PSA は粘着付与剤として、極性官能基や二重結合を含まない脂環族系石油樹脂を含む。このため、Tape VI の PSA は他のテープ剤と比較して、より低い  $\gamma_s$  を有する試験板に対して剥離力の極大を示したと考えられた。なお、Tape II は、他の試験板と比較して PC 及び PMMA に対して極端に高い剥離力を示した。これらの試験板は  $\gamma_s^{AB}$  成分を有し、界面における水素結合の形成も粘着に関与したと推察された（Table 5 及び Fig. 11）。また、ヒト皮膚に対する Tapes II - VI の剥離力は、同程度の  $\gamma_s$  を有する試験板と比較して小さか

った。これは、SFE 以外にもこれらのテープ剤の剥離力を変動させる要因が存在することを示唆している。

ヒト皮膚での要因を更に明らかにすることを志向し、テープ剤の剥離力とヒト皮膚の状態の関係を評価する目的で、12 名の被検者において剥離試験を行い、同時に皮膚の  $\gamma_s$  の指標として水の接触角を測定した。個々の被検者について検討した結果、剥離力が最も小さい Tape I の剥離力と水の接触角の間には、有意な負の相関性が認められた ( $p < 0.001$ ) (Fig. 12)。従って、Tape I の剥離力の個人差は主に皮膚表面の SFE の差に起因すると考えられた。皮脂は角質細胞の疎水性のケラチンタンパク質を覆うことで皮膚の SFE を増大させる。液体の接触角は、滴下した液体の表面張力と個体の SFE が一致するときに  $0^\circ$  (complete wetting) になる。水の表面張力は  $72.8 \text{ mN/m}$  であり、皮膚の SFE は約  $37 \text{ mJ/m}^2$  だから、皮膚表面の皮脂量が増大すると SFE は水の表面張力に近づき、水の接触角は低下する。特に、皮脂中の FFA はカルボキシル残基により極性を有し、水の接触角に対して他の皮脂成分よりも強い影響を及ぼす<sup>29)</sup>。そこで、被検者から採取した皮脂を定量し、水の接触角と比較した。その結果、水の接触角と皮脂量及び皮脂中の FFA 量の間には、有意な負の勾配を有する関係が認められた ( $y = -22.8x + 104, r^2 = 0.646, p < 0.01$  及び  $y = -59.4x + 106, r^2 = 0.726, p < 0.001$ ) (Fig. 15 (a) 及び (b))。さらに、その回帰直線の傾きは FFA の方が大きく、皮脂中の FFA の存在は他の脂質成分よりも皮膚の SFE に対して強く影響すると考えられた。以上の結果から、皮脂、特に FFA の存在は皮膚の  $\gamma_s$  を増大させることで、テープ剤の剥離力を増大させることに寄与することが示唆された。

各テープ剤の剥離力と剥離時の皮膚の変形の間には、有意な正の勾配を有する関係が認められた ( $y = 3.59x + 1.41, r^2 = 0.936, p < 0.001$ ) (Fig. 16)。このため、この回帰直線の傾きの逆数 (N/mm) は各被検者の皮膚の弾性率を反映していると考えられた。Silver らは、皮膚は 3 段階の非線形な応力-歪挙動を示すことを報告した<sup>65, 66)</sup>。すなわち、第 1 段階は、collagen 繊維のわずかな抵抗と、elastin や fibrillins などの弾性繊維の抵抗に対応する弾性率が小さい領域であり。第 2 段階は、collagen 繊維の抵抗の増大に対応し、フックの法則



に従う線形な応力 - 歪曲線を示す領域である。第 3 段階は、collagen 繊維の脱繊維化の領域に対応する。本研究の結果から、テープ剤の剥離力と皮膚の変形の関係が線形であったので、テープ剤の剥離による皮膚の変形は主に真皮に存在する collagen を含む皮膚全体の応力に対する抵抗を反映していると推察された。また、この回帰直線の傾き (mm/N) は女性の方が有意に小さく ( $p < 0.01$ )、女性の方が皮膚の弾性率が大きいと考えられた (Table 6)。女性の皮膚は男性と比較して collagen を多く含み、弾性率が大きいという報告とこの結果は一致している<sup>67-69</sup>)。以上の結果から、テープ剤剥離時の皮膚の変形の大きさは被検者によって異なり、この違いは剥離力の測定値に影響することが示唆された。さらに、この影響は剥離力が大きいテープ剤で、より大きいと考えられた。

テープ剤の剥離による角層の離脱は、剥離力の測定値に影響すると考えられる。そこで、本研究では剥離力に対する角層の離脱の影響について検討するために、被検者から剥離したテープ剤に付着した角層を染色し、その面積 (%) を評価した。さらに、角層の凝集力は角層の水和によって低下することが報告されているため、テープ剤貼付前後の TEWL および capacitance を評価した。TEWL は皮膚から水分が蒸散する速度であり、発汗や角層の除去、皮膚の水和によっても増大する<sup>70</sup>)。Capacitance は皮膚の静電容量であり、皮膚の表面から 10 ～ 20  $\mu\text{m}$  程度の深さの水分量を反映する。テープ剤を剥離した後の TEWL は Tapes II - VI 貼付部位では、顕著に増大していた (Fig. 17)。一方、Tape I ではほとんど変化しなかった。これは、Tape I よりも剥離力が大きい Tapes II - VI の剥離によって角層が離脱したことによると考えられた。また、テープ剤貼付部位の capacitance が剥離後に有意に増大したことから ( $p < 0.05$ )、テープ剤の貼付によって角層が水和されたと考えられた。角層の離脱は、テープ剤の剥離力が角質細胞の凝集力よりも大きいときに生じる。このため、角層が離脱する面積とテープ剤の剥離力は正の相関性を示すと予想されたが、これらの間に相関性はほとんど認められなかった ( $p > 0.05$ ) (Fig. 18)。特に、Tape II の剥離力は Tape IV とほとんど同等だが、離脱した角層の面積は Tape II の方が顕著に小さかった。この要因を検討するために、各テープ剤の傾斜式ボールタック試験及び垂直測定ボールタック試験を行っ

た。傾斜式ボールタック試験法 (J. Dow 法) は、JP 17 に規定され、貼付剤の粘着力試験法として用いられている。これは、ボールの粘着面への侵入速度が数万 mm/min と速く、ボールと PSA が極めて短時間接着した時の粘着力を反映する。しかし、ボール速度は PSA 上で変化するため、得られた結果が PSA のどの時間領域の粘着性を反映しているか不明瞭である<sup>12,17)</sup>。そこで、剥離試験とより近い速度領域における PSA のタック特性を評価するために、接触速度及び引きはがし速度を 300 mm/min に制御して垂直測定ボールタック試験を行った。その結果、これらの測定法によってテープ剤のタックの順位は異なった (Table 7)。そこで、より近い速度領域に対応すると考えられる剥離力と垂直測定ボールタック試験によって得られたタックとの関係性を評価した。しかし、これらの測定値の間には単純な相関性が認められず ( $p > 0.05$ )、PSA の違いによって異なる粘着特性が剥離力に反映している可能性が考えられた。垂直測定ボールタック試験の結果、Tape II のタック及びタックエネルギーは、剥離力が同等かより小さい Tapes III - VI と比較して顕著に低かった。緒言でも述べたように、粘着力は PSA と被着体界面の分子間力や化学結合の破壊に要するエネルギーと PSA の変形によって散逸されるエネルギーの相加的または相乗的關係によって示される<sup>15,16)</sup>。一般に、剥離端部における PSA の変形によるエネルギーの散逸は、PSA と被着体間に生じる分子間力や化学結合よりもはるかに大きく、剥離力は PSA の粘弾性を強く反映する<sup>12)</sup>。また、タックは粘度が小さい PSA では低下する<sup>71)</sup>。従って、Tape II の PSA は他のテープ剤と比較して粘度が小さく、剥離時の PSA の変形によって散逸されるエネルギーの割合も大きいと考えられた。このため、Tape II では同等の剥離力を示す Tape IV と比較して、剥離時に皮膚が受ける引張応力が実質的に小さくなり、それによって角層が離脱した面積も小さかったことが逆に剥離力の測定値を大きくしたと考えられた。さらには、第 1 章で示したように Tape II は貼付後に PSA の変形がみられたことから、皮膚との接触面積がより大きく、剥離力が皮膚の表面全体に分散したことも角層の離脱面積の低下に寄与した可能性がある<sup>13)</sup>。以上の結果から、テープ剤の剥離に伴う角層の離脱はテープ剤

の剥離力を低下させる要因の一つであり、その寄与は PSA が硬くタックが大きいテープ剤の方が大きいと考えられた。

第 2 章では、テープ剤の剥離力に影響を及ぼすヒト皮膚の生理的要因を明らかにするために、皮膚の  $\gamma_s$ 、テープ剤剥離による皮膚の変形及び角層の離脱が剥離力の測定値に及ぼす影響を検討した。剥離力が最も弱い Tape I を除き、剥離力がより大きい他のテープ剤 (Tapes II - IV) では、それらの剥離力は試験板での  $\gamma_s$  と剥離力の関係から予想されるより低く、皮膚の  $\gamma_s$  だけでなく、皮膚の弾性率や角質細胞間の凝集力、皮脂成分の個人差も剥離力に対して影響を及ぼしていることが考えられた。これらの要因は、テープ剤の剥離力に対して種々の影響を及ぼすが、その影響の大きさは各テープ剤が本来有する剥離力や PSA の粘弾性特性などによっても異なることが示唆された。

本研究では、被検者間の皮脂量、皮膚の変形し易さ、及び角層の凝集力等の皮膚の生理的要因の違いによってテープ剤の剥離力の測定値に変動が観察された。これらの要因は、いずれも解剖学的部位、皮膚疾患、被検者の性別や年齢、及び温度や湿度等の外部環境によって変動し得る。従って、若年かつ健康な被検者の前腕部のみを用いた本研究と比較して、テープ剤の臨床使用ではこれらの要因の違いによるテープ剤の剥離力の個人差はより大きいと予想され、患者の皮膚特性や使用条件の違いを想定して各個人に適した粘着性を有する貼付剤の選択を行うことは、有効かつ安全な治療に貢献すると考えられる。しかし、臨床において得られる貼付剤の製剤特性に関する情報は限られる。特に、医薬品インタビューフォーム等に記載されている、試験板を用いた既存の剥離試験法で測定した剥離力は *in vivo* ヒト皮膚における剥離力と相関しないことは第 1 章で述べた。一方で、テープ剤の剥離力や使用感を評価するために、*in vivo* ヒト皮膚や皮膚モデルを用いた剥離力の測定が行われている<sup>72,73)</sup>。本章での結果を含めてこのような研究の結果を個々の患者に適用していくためには、本章で明らかにした皮膚の生理的特性の違いとテープ剤の粘着特性との関係を考慮し、臨床現場でのエビデンスを蓄積することが必要であると考えられる。

### 第3章 *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力に対する環境変化の影響

#### 第1節 小緒言

ヒト皮膚の特性は季節によって変化する。例えば、夏季では冬季と比べて皮膚の水分量、皮脂量及び弾性率が増大する<sup>33, 34)</sup>。これらの要因がテープ剤の剥離力の測定値に影響することは、第2章で既に述べた。従って、テープ剤の剥離力の季節変化はこれらの皮膚特性が変化した結果であると予想される。しかし、これらの皮膚特性の変化を生じ得る外部環境の変化がテープ剤の剥離力に対してどのような影響を及ぼすかについて、系統的な研究はほとんどなされていない。*In vivo* ヒト皮膚の生理的特性は環境変化に対して複合して変化するため、結果的に剥離力の測定値はすべての変化を反映した結果として生じる。このため、これらの皮膚特性の変化がテープ剤の剥離力に対して及ぼす影響を明らかにするためには、試験環境を変化させ *in vivo* ヒト皮膚における剥離力と皮膚特性を同時に測定する研究が必要となる。

テープ剤の粘着力を製剤の特性値と考え、品質評価を目的として剥離力試験を行うのであれば、試験環境を管理して試験を実施すればよいが、患者が使用しやすい有効で安全な製剤を開発・評価するためには、患者の生活における環境変化を考慮した研究も必要である。本来、このようなテープ剤の臨床使用を想定した研究においては、テープ剤の安全性や使用感に影響する製剤特性の一つであるテープ剤の伸縮性も評価すべきである。しかし、第1章でも述べたように剥離時のテープ剤の伸長は、剥離応力の緩和や剥離角度の変化を生じさせ、結果的に剥離力に影響を及ぼす。剥離力に対するこれらの影響は、テープ剤の剥離力とヒト皮膚の特性変化の関係を複雑にする。例えば、環境変化に伴い剥離力が増大したとき、テープ剤が伸長し、それによる剥離応力の緩和の影響も増大すると予測される。これは、剥離力の測定値に対して影響を与える。そこで本章では、剥離力の測定値と環境変化に応答したヒト皮膚の特性変化の関係を明確にするために、前章に引き続き NST を用いて実験を行った。

本研究の予備試験として、冬季及び夏季を模倣した試験環境として温度 15°C 又は 30°C かつ R.H. 60% の条件において、*in vivo* ヒト皮膚における剥離試験を行った結果、夏季を

模倣した温度 30℃ の条件では、テープ剤の剥離力が低下することを確認した。そこで本研究では、これらの試験環境で剥離試験を行い、同時に第 2 章で明らかにした剥離力に影響を及ぼす皮膚特性を測定することで、環境変化に応答したヒト皮膚の特性変化が剥離力の測定値にどのような影響を及ぼすかを評価できると考えられた。さらに、試験環境温度の変化はテープ剤の PSA の粘弾性を変化させることで、皮膚特性の変化によらず本質的な剥離力自体を変化させる可能性もある<sup>74,75)</sup>。そこで *in vivo* ヒト皮膚での実験に先立ち、試験板の表面温度を変化させて剥離試験を行い、各テープ剤の本質的な粘着性能としての剥離力の温度依存性も評価した。

すなわち第 3 章では、試験板を用いて被着体の表面温度の変化がテープ剤の本質的な剥離力に及ぼす影響を先ず評価した。さらに、夏季及び冬季を模倣した環境において、*in vivo* ヒト皮膚における剥離試験を行い、同時に第 2 章で明らかにした剥離力の測定値に影響を及ぼす皮膚特性を測定した。得られた剥離力の測定値と皮膚特性を夏季と冬季の環境で比較することで、季節変化による剥離力の変動要因の解析を試みた。

## 第2節 実験方法

### 3-2-1 試験製剤

試験製剤として 1-2-1 と同様のテープ剤を用いた。

### 3-2-2 被検者

健康な成人 12 名（男性: 6 名、女性: 6 名、年齢:  $22 \pm 2$  歳）を対象とした。なお、本研究は城西大学・城西短期大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認（人医倫-2017-05A）を得た上で実施した。すべての被検者に対し、実験の内容について十分な説明を行い、同意を得た。すべての被検者は、試験前日の入浴後から、前腕内側部にいかなる薬及び化粧品も塗布しないように指導した。

### 3-2-3 試験片の調製

1-2-3 と同じ方法で NST を調製した。

### 3-2-4 表面温度が異なる試験板におけるテープ剤の剥離試験

環境制御室（温度  $25.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 、R.H.  $59.7 \pm 0.8\%$ ）内で以下の試験を行った。メタノールで清拭し、表面温度を 26、29、32、35 または  $38 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  に調節した SSP に、NST を貼付した。その後、1-2-5 と同様の方法で圧着し、SSP をチャンバー上に置き、表面温度を同様に維持した。貼付してから 180 分後に、1-2-5 と同様の方法で剥離力（N）を測定した。

### 3-2-5 冬季及び夏季を模倣した環境での *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験と皮膚特性の測定

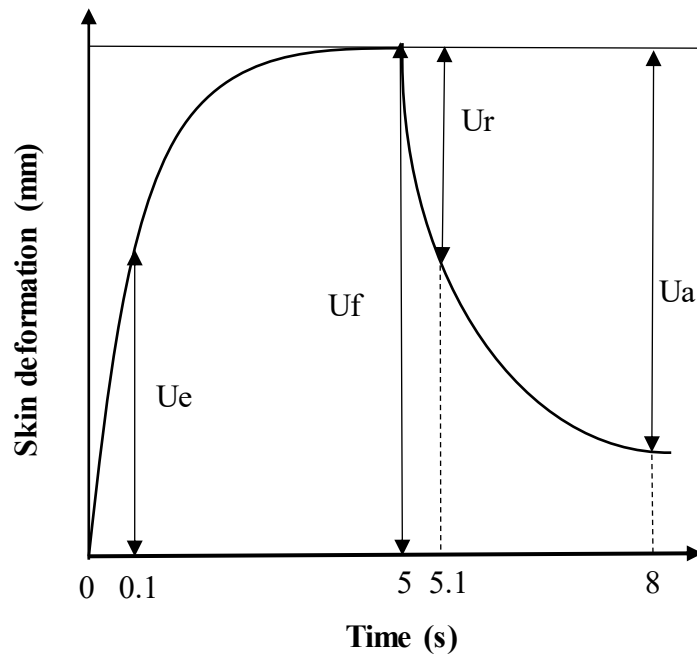
試験開始 30 分前に、被検者を冬季（温度  $15.6 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ 、R.H.  $66.0 \pm 2.6\%$ ）または夏季（温度  $30.2 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$ 、R.H.  $58.9 \pm 1.4\%$ ）を模倣した環境の環境制御室に入室させ、前腕内側を蒸留水を含む脱脂綿で清拭した。十分に乾燥させた後、皮膚の表面温度（ $^{\circ}\text{C}$ ）と試験片を貼付する部位 6 箇所及びしない部位 1 箇所の TEWL ( $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ )、capacitance (a.u.) 及び水の接

触角 (deg.) を測定した。その後、1-2-5 と同様の方法で試験片を圧着した。また、2-2-6 と同様に、サージカルテープと濾紙を貼付した。貼付してから 180 分後に、1-2-5 と同様の方法で試験片を剥離し、剥離力を算出した。このとき、2-2-6 と同様の方法で皮膚の伸び長さ (mm) を評価した。直ちに、皮膚表面温度と前述と同じ部位の TEWL、capacitance 及び水の接触角と皮膚の粘弾性を測定した。濾紙を採取し、皮脂を定量した。

TEWL、capacitance 及び水の接触角は 2-2-6 と同様の方法で測定した。皮膚表面温度は、平面測定用熱電対 TP-04 を接続したデジタル温度計 (SK-1120、株式会社佐藤計量器製作所、東京) を用いて測定した。

第 2 章では、テープ剤の剥離力と皮膚の変形の関係から、真皮を含む皮膚全体の弾性率を評価した。一方で、Cutometer<sup>®</sup> (Courage + Khazaka electronic GmbH, Germany) は表皮の粘弾性を測定することができる。そこで、本章では環境変化に応答した表皮の弾性の変化を評価するために、Cutometer<sup>®</sup> を用いて表皮の弾性率を測定した。Cutometer<sup>®</sup> に接続した開口部径 2 mm のプローブを押し当て 450 mbar の圧力で 5 秒間吸引した。これを 3 秒おきに 3 回繰り返し、皮膚の変形を測定した。皮膚の変形-時間曲線を figure 19 に示す。ここで  $U_e$  は吸引開始 0.1 秒後の変形、 $U_f$  は 5 秒後に観察される変形の最大値、 $U_r$  は吸引終了 0.1 秒後の変形の戻り、 $U_a$  は吸引終了 3 秒後の変形の戻りをそれぞれ意味している。得られた曲線の  $U_a/U_f$ 、 $U_r/U_e$  及び  $U_r/U_f$  は、表皮の弾性を示すパラメータであり、これらパラメータが大きいほど表皮の弾性率は大きい。このため、本研究ではこれらのパラメータの値を表皮の弾性率として評価した。

剥離試験と皮膚特性の測定は、各被検者について 5 日以上間隔をあけて 3 回繰り返し、平均値を結果とした。なお、冬季環境における試験は 2019 年 2 月から 3 月にかけて実施し、夏季環境における試験は 2018 年 7 月から 11 月にかけて実施した。



**Fig. 19 Skin deformation (mm) vs. time (s) curve measured by Cutometer®.**

### 3-2-6 皮脂の定量

2-2-7 と同じ方法で定量した。

### 3-2-7 角層離脱面積の測定

2-2-8 と同じ方法で測定した。

### 3-2-8 統計解析

冬季及び夏季を模倣した環境におけるテープ剤の剥離力及び皮膚特性の比較には、paired- $t$  検定を用いた。テープ剤の剥離力と各要因の相関性は、Pearson の検定を用いて評価した。剥離試験後のテープ剤を貼付していない部位と貼付した部位の TEWL と capacitance の比較には、Dunnett の多重比較検定を用いた。すべての検定において、両側  $p < 0.05$  を有意とみなした。



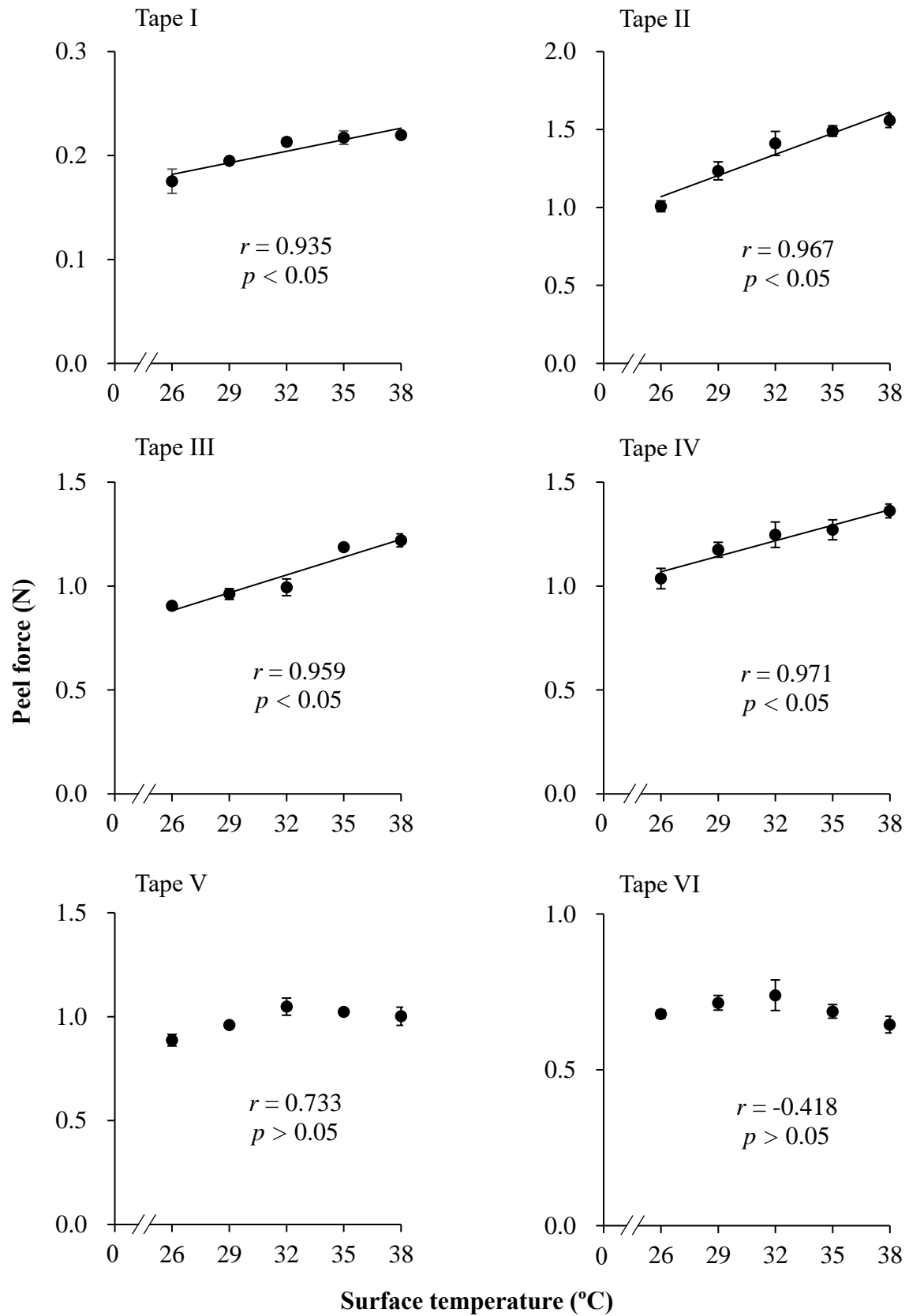
### 第3節 結果

#### 3-3-1 環境温度の変化が *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力に及ぼす影響

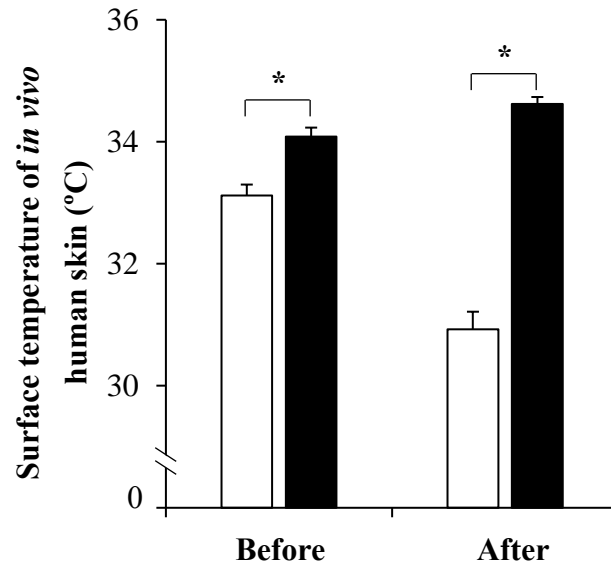
Figure 20 に、各テープ剤の剥離力 (N) と SSP の表面温度の関係を示す。Tapes I - IV の剥離力と SSP の表面温度には有意な正の相関性が認められた ( $p < 0.05$ )。一方、Tapes V 及び VI の剥離力は 26 - 38°C の範囲内では SSP の表面温度とほとんど相関性は認められなかった ( $p > 0.05$ )。

Figure 21 に、冬季及び夏季を模倣した環境での *in vivo* ヒト皮膚の表面温度の変化を示す。剥離試験後の平均皮膚表面温度は、冬季環境では  $25.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  であり、夏季環境では  $34.6 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  だった。剥離試験前後の皮膚表面温度は、いずれも夏季の方が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

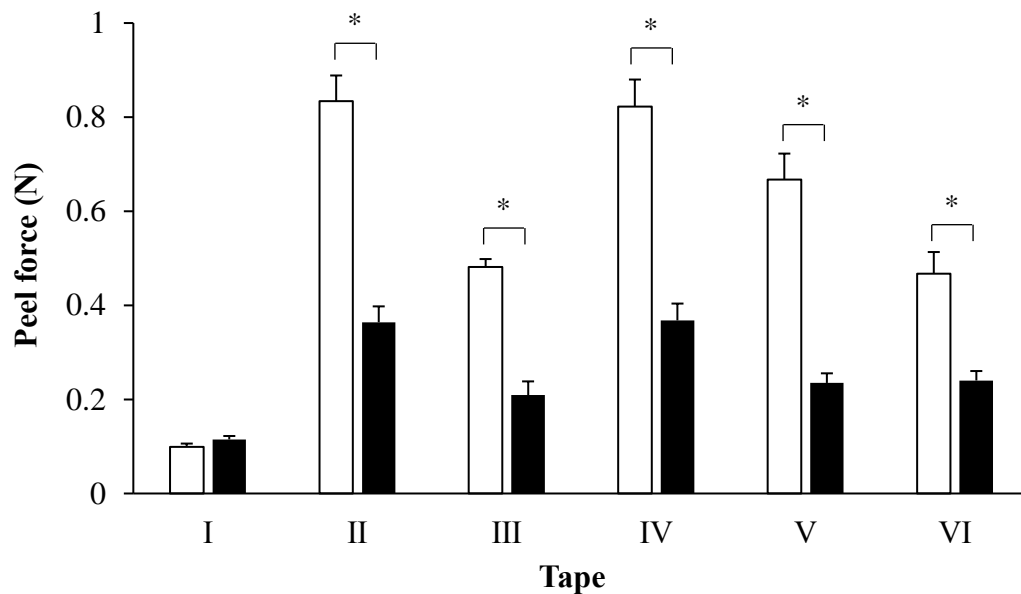
Figure 22 に、冬季及び夏季を模倣した環境での *in vivo* ヒト皮膚における各テープ剤の剥離力を示す。Tapes II - VI の剥離力は、冬季環境と比べて夏季環境では有意に低下した ( $p < 0.01$ )。一方、Tape I の剥離力は夏季環境の方がわずかに大きかった。



**Fig. 20 Relationships between surface temperature of SSP (°C) and peel force of each tape (N).** Each data point is shown as the mean  $\pm$  S.D. (n=3-4).



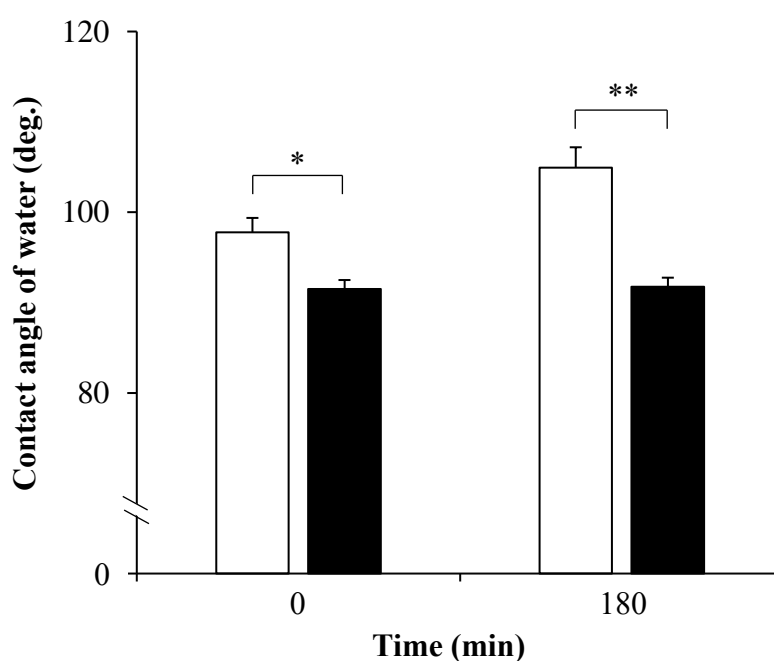
**Fig. 21** Surface temperature of *in vivo* human skin (°C) before and after peeling test in the testing room mimicking winter (a) and summer (b) environments.  
 Open column: winter, closed column: summer.  
 Each column is shown as the mean  $\pm$  S.E. (n=12). \*:  $p < 0.01$  (Paired *t*- test).



**Fig. 22** Peel force (N) of each tape on *in vivo* human skin in the testing room mimicking winter and summer environments.  
 Open column: winter, closed column: summer.  
 Each column is shown as the mean  $\pm$  S.E. (n=12). \*:  $p < 0.01$  (Paired *t*- test).

### 3-3-2 環境温度の変化が *in vivo* ヒト皮膚の水の接触角及び皮脂量に及ぼす影響

Figure 23 に、冬季及び夏季を模倣した環境における剥離試験前後の *in vivo* ヒト皮膚の水の接触角 (deg.) を示す。剥離試験前後に測定した被検者の前腕部の水の接触角は、いずれも冬季の方が夏季よりも有意に大きかった (それぞれ before:  $p < 0.05$  及び after:  $p < 0.01$ )。



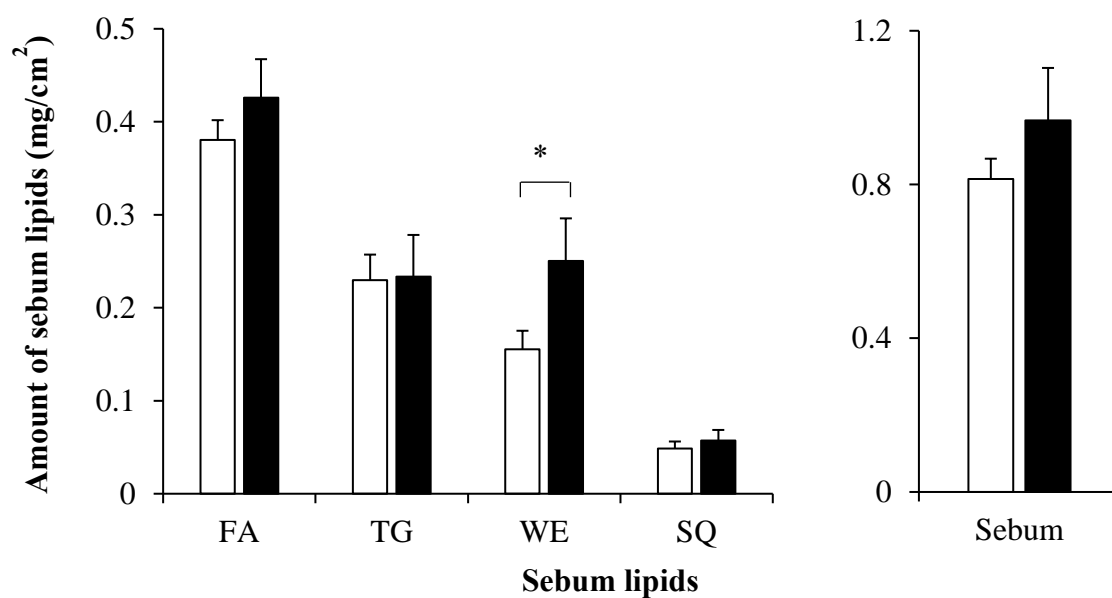
**Fig. 23** Contact angle of water on *in vivo* human skin (deg.) before and after peeling tests in the testing room mimicking winter and summer environments.

Open column: winter, closed column: summer.

Each column is shown as the mean  $\pm$  S.E. (n=12).

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (Paired *t*- test).

Figure 24 に、冬季及び夏季を模倣した環境における皮脂量 ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) とその組成を示す。皮脂中の WE 量は、冬季環境よりも夏季環境の方が有意に多かった ( $p < 0.05$ )。また、他の皮脂成分の量も夏季の方が多い傾向を示したが、有意な差はなかった ( $p > 0.05$ )。



**Fig. 24 Amount of sebum lipids ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) on *in vivo* human skin in the testing room mimicking winter and summer environments.**

Open column: winter, closed column: summer.

Each column is shown as the mean  $\pm$  S.E. ( $n=12$ ). \*:  $p < 0.05$  (Paired  $t$ - test).

### 3-3-3 環境温度の変化が *in vivo* ヒト皮膚の弾性に及ぼす影響

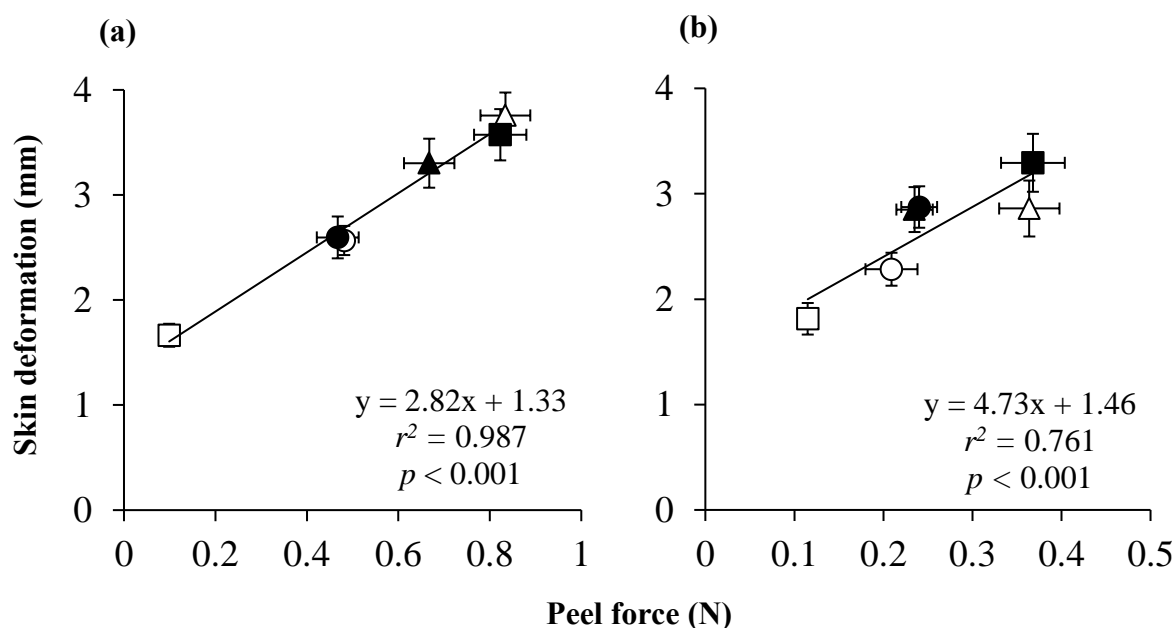
Table 8 に、冬季及び夏季を模倣した環境において Cutometer® を用いて測定した、*in vivo* ヒト皮膚の表皮における弾性パラメータを示す。各パラメータのうち、Ua/Uf 及び Ur/Ue は夏季と比べて冬季環境の方が有意に小さく ( $p < 0.05$ )、Ur/Uf も冬季の方がわずかに減少していた。従って、冬季環境の方が夏季環境よりも表皮の弾性率が小さいことが示唆された。なお、いずれの試験環境においても表皮の弾性率を示す Ua/Uf, Ur/Ue 及び Ur/Uf は各テープ剤の剥離力と相関しなかった ( $p > 0.05$ )。

**Table 8 Elasticity parameters of *in vivo* human skin measured by Cutometer® in the testing room mimicking winter and summer environments.**

Elasticity parameters	Testing room environments		Differences of parameters (Winter - Summer)
	Winter	Summer	
Ua/Uf	0.8720 ± 0.0056	0.9195 ± 0.0034	-0.0475 *
Ur/Ue	1.597 ± 0.050	1.829 ± 0.056	-0.2325 *
Ur/Uf	0.7946 ± 0.0102	0.8395 ± 0.0181	-0.0448

Each value is shown as the mean ± S.E. (n=12). \*:  $p < 0.05$  (Paired *t*- test).

Figure 25 に、冬季及び夏季を模倣した環境におけるテープ剤の剥離力 (N) と、皮膚の変形 (mm) の関係を示す。真皮を含む皮膚全体の弾性率に関わる皮膚の変形は、冬季環境では最大で 3.76 mm (Tape II) であり、夏季環境では最大で 3.29 mm (Tape IV) だった。また、いずれの環境においても剥離力と皮膚の伸び長さには正の勾配を有する関係が認められ、その回帰直線 (それぞれ winter:  $y = 2.82x + 1.33$ ,  $r^2 = 0.987$ ,  $p < 0.001$  及び summer:  $y = 4.73x + 1.46$ ,  $r^2 = 0.761$ ,  $p < 0.001$ ) の傾きの逆数すなわち皮膚全体の弾性率 (N/mm) は、冬季環境の方が大きかった。



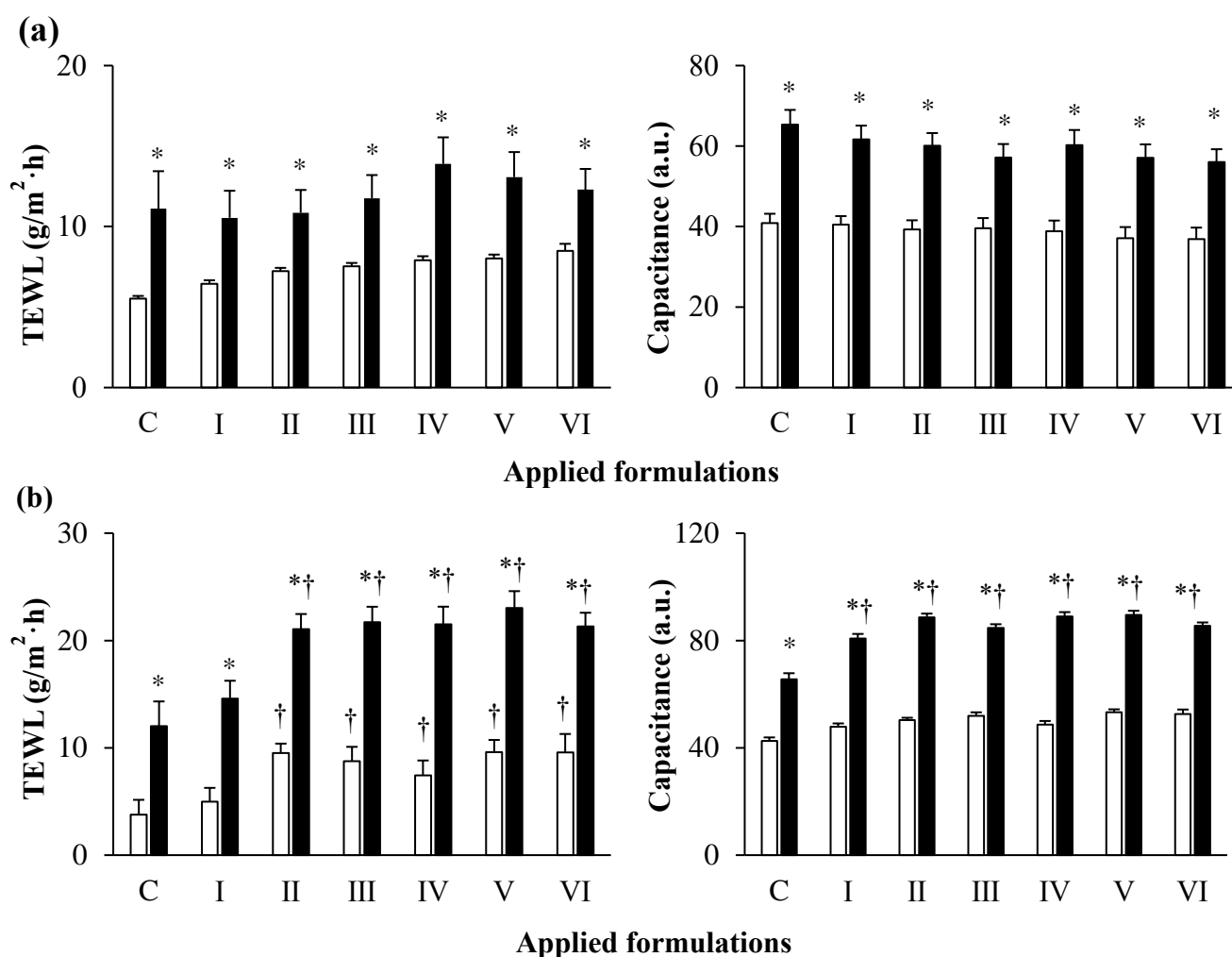
**Fig. 25 Relationships between peel force (N) of tapes and skin deformation (mm) in the testing room mimicking winter (a) and summer (b) environments.**

Tape I (open squares), Tape II (open triangles), Tape III (open circles), Tape IV (closed squares), Tape V (closed triangles) and Tape VI (closed circles).

Each point is shown as the mean  $\pm$  S.E. (n=12).

### 3-3-4 環境温度の変化が *in vivo* ヒト皮膚の水和と角質細胞の凝集力に及ぼす影響

Figure 26 に、冬季及び夏季を模倣した環境における、剥離試験前 (a) 及び後 (b) の TEWL ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ ) 及び capacitance (a.u.) を示す。いずれの部位においても、夏季環境における TEWL 及び capacitance は冬季環境と比べて有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。また、いずれの試験環境においても、Tapes II - IV を貼付した部位の TEWL は、貼付していない部位 (control) と比較して、有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。一方、Tapes I - IV を貼付した部位の capacitance は、コントロール部位と比較して夏季環境において有意に大きかったが ( $p < 0.05$ )、冬季環境ではほとんど変わらなかった。



**Fig. 26** Transepidermal water loss (TEWL) ( $\text{g}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$ ) and capacitance (a.u.) in Tapes I - VI sticking area (I - IV) and unsticking area (C: control) in the before (a) and after peeling test (b) in the testing room mimicking winter and summer environments.

Open column: winter, closed column: summer.

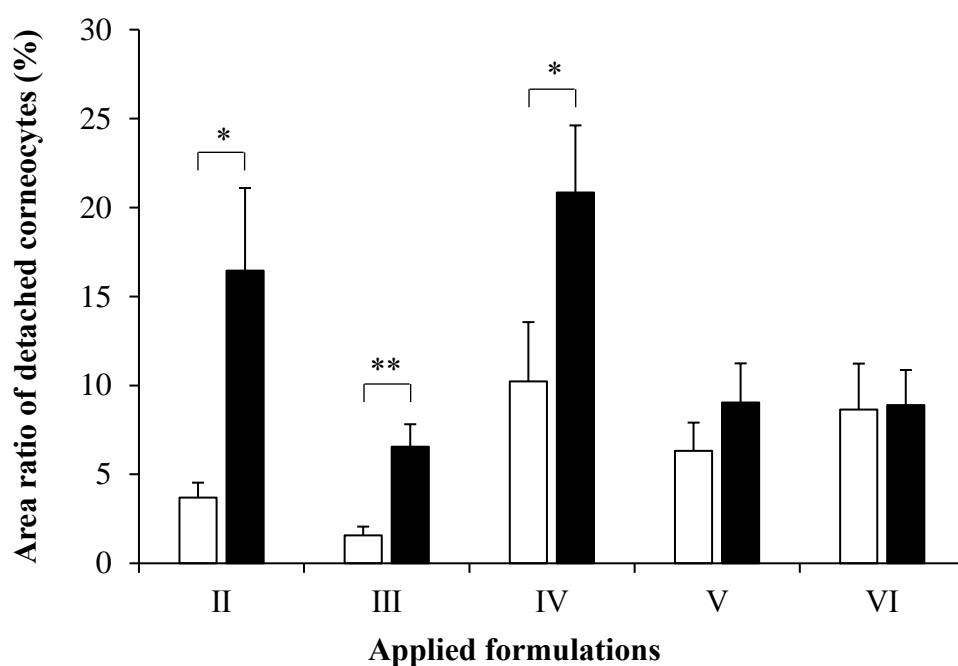
Each data column shown as the mean  $\pm$  S.E. ( $n=12$ ).

\*:  $p < 0.05$  compared with winter environment (Paired *t*-test).

†:  $p < 0.05$  compared with control (Dunnett's test).



Figure 27 に、冬季及び夏季を模倣した環境における、テープ剤の剥離によって離脱した角層の面積を示す。離脱した角層の面積の平均値は、冬季環境では最大で 10.2% (Tape IV) であり、夏季環境では最大で 20.9% (Tape IV) だった。



**Fig. 27** Area ratios of detached corneocytes (%) in the testing room mimicking winter and summer environments.

Open column: winter, closed column: summer.

Each column represents the mean  $\pm$  S.E. (n=12).

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  (Paired  $t$ - test).

## 第4節 考察

PSA の粘着力は、被着体表面温度の影響を受ける。このため、*in vivo* ヒト皮膚における試験環境変化がテープ剤の剥離力の測定値に及ぼすの影響の評価に先立ち、表面温度を 26-38℃ に制御した SSP において剥離試験を行い、これらのテープ剤の本質的な粘着力に関わる剥離力と被着体表面温度の関係を確認した (Fig. 20)。その結果、Tapes I - IV の剥離力は表面温度に依存して増大する傾向を示したが、Tapes V - VI の剥離力はほとんど影響を受けなかった。これは、低温では PSA の分子再配列に要する時間が延長することによって剥離力が低下し、高温では PSA の粘度が低下することによる剥離力の低下が同時に生じた結果であると考えられた。一方、ヒト皮膚に対するテープ剤の剥離力は Tape I を除いて皮膚表面温度の上昇によって有意に低下した ( $p < 0.01$ ) (Fig. 21 及び 22)。従って、ヒト皮膚では被着体表面温度の変化による PSA の本質的な粘着力の変化よりも、外部環境の変化に伴う被着体としてのヒト皮膚の特性変化の方が剥離力の測定値に対して強く影響すると考えられた。

皮膚の水の接触角は、夏季環境の方が冬季環境よりも有意に小さかった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 23)。また、皮脂量は夏季環境の方がわずかに多かった (Fig. 24)。テープ剤の剥離力が被着体表面の  $\gamma_s$  値の変化の影響を受け、皮脂量と水の接触角の間には有意な負の勾配を有する関係があることを第 2 章で既に述べた (Fig. 15)。皮膚の水和は  $\gamma_s$  を変化させ、水の接触角を低下させる<sup>76,77)</sup>。従って、夏季環境における皮膚の水の接触角は、皮脂量の増大と角層の水和によって低下したと考えられた。第 2 章の結果から、被着体の  $\gamma_s$  が増大すると Tapes I - V の剥離力は増大する (Fig. 11)。実際に、Tape I の剥離力は夏季環境においてわずかに増大した。しかし、他のテープ剤の剥離力は低下した (Fig. 22)。従って、試験環境変化によるヒト皮膚の  $\gamma_s$  の変化が、剥離力が比較的大きい Tapes II - IV の剥離力を変化させる主要な要因ではないと考えられた。

皮膚は深さによって硬さ（弾性率もしくはヤング率）が異なり、角質層（約 2000 MPa）が最も硬く、一方、真皮（約 10 MPa）は柔らかい<sup>78,79)</sup>。また、Cutometer<sup>®</sup> を用いて表皮の

弾性率を測定した研究では、夏季と比べて冬季では皮膚の弾性率を示す  $U_a/U_f$ 、 $U_r/U_e$  及び  $U_r/U_f$  が低下することが報告されている<sup>33, 34)</sup>。第 2 章において真皮を含む皮膚全体の弾性率と剥離力の関係を示したが (Fig. 16 及び Table 6)、真皮よりも硬い表皮の環境変化にตอบสนองした弾性率の変化も、テープ剤の剥離力に対して影響を及ぼす可能性がある。そこで、開口部径 2 mm のプローブを接続した Cutometer® を用いて表皮の弾性率を評価した。その結果、皮膚の弾性率 ( $U_a/U_f$  及び  $U_r/U_e$ ) は、冬季環境では夏季よりも有意に小さく、既に報告されている結果と一致した ( $p < 0.05$ ) (Table 8)。一方、テープ剤の剥離力と剥離時の皮膚の変形から求めた皮膚の弾性率は、冬季に増大するという結果であり、Cutometer® の結果と一致しない (Fig. 25)。このことから、第 2 章で述べたように、テープ剤の剥離による皮膚の変形は、真皮を含む皮膚全体の弾性率を反映し、その変形が剥離力の測定値に関係したためと考えられる。Yoon らは、デュロメーター (押し込み型硬度計) を用いて種々の試験環境で皮膚の弾性率を測定した結果、低温環境では真皮に存在する立毛筋の収縮 (鷲皮形成) が生じることで、高温環境と比較して皮膚の弾性率が増大することを報告した<sup>80)</sup>。さらに、この現象は環境温度変化に対する生理的反応であり、皮膚の水分量や末梢血流量の変化とは独立して生じることを示した。従って、本研究の冬季環境における皮膚全体の弾性率の増大も立毛筋の収縮によって生じたと考えられる。以上の結果から、冬季環境においては表皮の弾性率の低下よりも真皮の弾性率の増大の方がテープ剤剥離時の皮膚の変形に対して強く影響し、そのことが冬季環境においてテープ剤の剥離力の測定値を増大させる要因の一つとなっていることが示唆され、この影響は剥離力がより大きいテープ剤で顕著であると考えられる。

冬季環境と比べて夏季環境では、皮膚の TEWL と capacitance は有意に大きかった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 26)。また、テープ剤を貼付した部位の capacitance は、コントロール部位と比較して有意に増大した ( $p < 0.05$ )。これは、夏季環境では不感蒸泄及び発汗の増大とテープ剤の貼付によって皮膚が水和されたことを示唆している。また、Tapes II - IV では角層の離脱面積も夏季環境の方が有意に大きかった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 27)。従って、夏季環境では冬季環

境と比較して角質細胞の凝集力が低下し、そのこともテープ剤の剥離力の測定値を低下させる要因となっていると考えられた。角質細胞の凝集力が低下する機構として、Williams 及び Elias らは以下のような仮説を提唱した<sup>81, 82)</sup>。角質細胞の凝集は、角層下部では corneodesmosome (CD) が担う。一方、角層上部においては主に ceramides 及び cholesterol から形成される脂質ラメラ構造が担う。角層下部の CD は角質細胞の生理的な成熟と上層への移行に伴い desmocollin 1 及び desmoglein 1 に分解され、これらは角質細胞を覆う cornified envelope に移行し、CD の消失に伴って角質細胞の間に空隙が生じる。この一連の過程で生じた空隙に角層に存在する水分は拡散し、それによって角質細胞の凝集力が低下する。さらに、脂質ラメラ構造を構成する ceramides を分解する acidic ceramidase の活性は、角層の水和によって亢進する。以上の文献上の知見と、夏季で角層の水和と離脱面積が増大したという本研究の結果から、角層の水和による凝集性の低下は、角層の離脱を伴いテープ剤の剥離力を低下させる要因の 1 つであることが示唆される。また、この影響はテープ剤剥離時の角層の離脱がより生じやすい PSA が硬くタックが大きいテープ剤でより顕著であると考えられる。

冬季環境と夏季環境における皮膚の弾性率、水分量、テープ剤剥離時の角層離脱の変化を統合して考えた場合、夏季環境における角層の凝集力と皮膚の弾性率の低下の両方が、テープ剤の剥離力の低下に寄与していると考えられた。本章で提供した知見は、環境変化に対応したテープ剤の選択に役立つ。すなわち、テープ剤の剥離力が増大した冬季では、より粘着力が小さいテープ剤を選択し、テープ剤の剥離力が低下した夏季環境では、剥離時に角層を離脱させにくい柔らかい PSA からなるテープ剤を選択することで、通年において有効かつ安全なテープ剤による薬物治療が可能になると考えられる。

## 結論

テープ剤の粘着力は、テープ剤の有効性及び安全性に影響する重要な製剤特性であるが、個人差及び季節差があることが知られている。このため、*in vivo* ヒト皮膚においてテープ剤の剥離力を測定し、これを変動させる要因を明らかにすることは、常に高い安全性と有効性を有するテープ剤の開発と患者に合わせた製剤選択に役立つ。しかし、ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験法は確立されておらず、試験板を用いた既存の剥離試験によって得られた剥離力は、ヒト皮膚における剥離力と相関しないことが報告されている。そこで本研究では第 1 章において、試験板とヒト皮膚に対するテープ剤の剥離力が相関する剥離試験法を確立するために、テープ剤の剥離力に影響するテープ剤側の要因として伸縮性と PSA の変形を評価した。次に、第 2 章において、第 1 章で確立した方法を用いてヒト皮膚に関する *in vivo* 剥離試験を行い、同時に被検者の皮膚特性を測定することでテープ剤の剥離力に影響する被着体、すなわち *in vivo* ヒト皮膚側で生じ得る変化要因について検討した。さらに、第 3 章において、冬季と夏季を想定した試験環境においてテープ剤の剥離試験と皮膚特性の測定を行うことで、テープ剤の剥離力と第 2 章で明らかにしたテープ剤の剥離力に影響を及ぼす要因の関係が、患者が生活する環境の変化によってどの様に変化するか検討した。

### 1. 試験板と *in vivo* ヒト皮膚における剥離力が相関するテープ剤の剥離試験法の確立

まず、テープ剤の剥離力の測定値に対する伸縮性の影響を評価するために以下の実験を行った。6 種類の市販テープ剤の **backing** にほとんど伸縮しない OPP テープを貼付することで、NST を調製した。試験板として SSP を用いて、伸縮性を有する ST と有しない NST の 90° 剥離試験を行った。その結果、テープ剤の剥離力の測定値は ST よりも NST の方が大きく、ST ではテープ剤の伸縮によって剥離応力が緩和されたと考えられた。これは、伸縮性試験によって測定したテープ剤のヤング率に関係しており、テープ剤間の剥離力の比較結果に影響を及ぼすと考えられた。さらに、ST を用いた剥離試験では、剥離の進行に伴い剥

離角度が増大したが、NST を用いることで剥離角度は  $90^{\circ}$  に維持された。これらの結果から、安定した値を得るためには NST が有用であると考え、NST を SSP 及びヒト皮膚に貼付して剥離試験を行うことで、テープ剤の剥離力に対する貼付時間の影響を評価した。SSP に対する剥離力は、いずれのテープ剤においても貼付してから 180 分後まで経時的に増大し、これは PSA の分子再配列によると考えられた。一方、ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力は SSP とは異なる経時的变化を示した。テープ剤の剥離力の経時変化が SSP とヒト皮膚で異なった要因を検討するために、ヒト皮膚から剥離した後のテープ剤表面の PSA の変形を評価した。さらに、保持力試験によって PSA の柔らかさを評価した。その結果、PSA が柔らかいテープ剤では、貼付後の PSA に皮膚の表面形状を写し取るような変形がみられ、この変形により経時的に接着面積が増大することで剥離力を増大させたと考えられた。また、剥離したテープ剤の PSA に角層の付着がみられた。このため、ヒト皮膚では PSA の変形と角層の離脱が、テープ剤の剥離力とその測定値に影響したため、SSP とは異なる測定値の経時的推移が観察されたと考えられた。以上の結果から、テープ剤の伸縮性と PSA の柔らかさテープ剤の剥離力の測定値に影響を与える要因であることが明らかになった。

上述の要因を考慮し、既存の剥離試験法で規定されている貼付 1 分後と、SSP において一定の剥離力が得られた貼付 180 分後の SSP とヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の相関性を評価した。その結果、貼付 1 分後では両剥離力の測定値の間に相関性は認められなかったが、貼付 180 分後では有意な相関性が認められた。以上の結果から、NST を SSP とヒト皮膚に貼付して 180 分後に剥離試験を行うことで剥離力の測定値の相関性が得られることが明らかになった。これまでに、試験板及びヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の測定値の相関性と貼付時間の関係について検討し、相関性の改善を試みた報告はない。このため、本研究で確立した剥離試験法は、試験板とヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の比較と、試験板における剥離力からヒト皮膚における剥離力の予測を可能にする点で有用である。しかし、本研究で確立した剥離試験法を用いて、多様な素材を用いて製造された他のテープ剤においても同様の相関性が得られるかは、更なる検討を要すると考えられる。

## 2. *In vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の変動要因の解析

第 1 章で確立した、試験板と *in vivo* ヒト皮膚における剥離力が相関する剥離試験法を用いて、ヒト皮膚において剥離試験を行った。同時に、テープ剤の剥離力の測定値に対して影響を及ぼすヒト皮膚側の要因として、皮膚の SFE、弾性率及び角質細胞の凝集力に着目し、これらに關係する皮膚特性である、皮膚の水の接触角、皮脂量、テープ剤剥離時の皮膚の変形、TEWL、capacitance 及び皮膚から離脱した角層の面積を各被検者について測定した。また、各テープ剤の剥離力の測定値と被着体の  $\gamma_s$  との關係を調べるために、異なる SFE をもつ複数の試験板において剥離試験を行った。その結果、Tapes I-V の剥離力の測定値は  $\gamma_s$  が約 20 ~ 42 mJ/m<sup>2</sup> の試験板に貼付したとき、 $\gamma_s$  の増大とともに増大する傾向を示した。また、これらのテープ剤の中で最も剥離力が弱い Tape I の剥離力は、皮膚の  $\gamma_s$  の指標として測定した皮膚の水の接触角と有意な負の相関性が認められた。従って、剥離力が比較的弱いテープ剤では、皮膚の SFE が剥離力に影響を与える主な要因であると考えられた。また、皮膚の水の接触角は、皮脂量及び皮脂中の FFA の量と有意な負の勾配を有する關係が認められた。一方、剥離力が Tape I よりも強い他のテープ剤ではこのような關係が得られなかったため、他の要因がテープ剤の剥離力の測定値に対してより強く影響したと考えられた。以上の結果から、皮脂量は皮膚の SFE に影響を与えることで、テープ剤の剥離力の測定値に影響することが明らかになった。また、剥離力の測定値に対するこの影響の寄与は PSA の  $\gamma_s$  によっても異なることが示唆された。

各テープ剤の剥離力の測定値と剥離したときの皮膚の変形には、有意な正の勾配を有する關係が認められた。従って、その回帰直線の傾きの逆数は、真皮を含む皮膚全体の弾性率を反映していると考えられた。皮膚の弾性率は被検者によって異なり、真皮中の collagen 繊維が多いことが報告されている女性の方が有意に大きかった。被着体の弾性率は、テープ剤の剥離力に対して影響を及ぼすことが既に報告されているので、皮膚の弾性率は、テープ剤の剥離力の測定値に対して影響を及ぼす要因の一つであると考えられた。また、この影響は剥離力が大きいテープ剤でその影響はより大きいと推察された。

テープ剤は PSA と被着体の界面破壊または被着体内部の破壊によって剥離するので、被着体内部の破壊すなわち、角層の離脱はテープ剤の剥離力の測定値を低下させると予想された。このため、剥離に伴い離脱した角層の面積を測定した。その結果、角層が離脱した面積は、剥離力が大きいテープ剤の方がより大きい傾向を示したが、これらの間に相関性は認められなかった。そこで、垂直測定ボールタック試験により各テープ剤のタックを測定した。その結果について剥離力がほぼ同等なテープ剤（Tape II 及び IV）間で比較すると、よりタックが小さく、PSA の粘度が小さいと推察された Tape II の方が、角層が離脱した面積は小さく、PSA の粘度も角層が剥離した面積に対して影響すると考えられた。以上の結果から、角質細胞の凝集力は、テープ剤の剥離力の測定値に対して影響を及ぼす要因の一つであることが示唆された。また、この影響は粘着力が大きく、PSA が硬いテープ剤でより大きいと考えられた。

上述の結果を総合すると、皮膚の SFE、皮膚全体の弾性率及び角質細胞の凝集力はテープ剤の剥離力の測定値に影響する要因であり、その寄与の大きさは PSA の SFE、粘着力及び硬さによって異なる。すなわち、① SFE がヒト皮膚よりも大きく粘着力が小さい PSA を有するテープ剤の剥離力の測定値は、皮膚の SFE とそれに関係する皮脂量の影響を強く受け、② PSA が柔らかく粘着力の大きいテープ剤の剥離力の測定値は、皮膚全体の弾性率の影響を強く受け、また ③ PSA が硬く粘着力の大きいテープ剤の剥離力の測定値は、皮膚全体の弾性率と角質細胞の凝集力の両方の影響を強く受けると考えられた。

本章で示したこれらの皮膚特性の個人差は、テープ剤の剥離力の測定値を変動させると考えられる。しかし、テープ剤の PSA の SFE、粘着力や柔らかさに関する情報は、臨床現場にはほとんど供給されていない。本章において得られた知見は、これらの情報が臨床に供給され、適切な解釈がなされれば、より患者に適した製剤の選択が可能になることを示している。



### 3. 環境温度の変化が *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力に及ぼす影響

被着体の表面温度が変化すると PSA の粘弾性が変化し、粘着力が変化する。これは、環境変化に応答したヒト皮膚の生理的特性と剥離力の測定値の変化との関係を複雑にする。そこで、テープ剤使用の季節変化を考慮し、テープ剤の剥離力に対する被着体の表面温度の影響を評価するために、SSP の表面温度を変化させて剥離試験を行った。その結果、Tapes I - IV の剥離力は SSP 表面温度の上昇に伴って増大したが、Tapes V - VI の剥離力はほとんど変わらなかった。これは、PSA の分子再配列にかかる時間がテープ剤によって異なるためと考えられた。次に、冬季及び夏季を模倣した試験環境で *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離試験を行い、第 2 章で明らかにしたテープ剤の剥離力の測定値に影響する要因に関係する皮膚特性の季節変化の影響を評価した。さらに、季節によって表皮の弾性率が変化することが報告されているので、Cutometer<sup>®</sup> による表皮の弾性率の測定も行った。

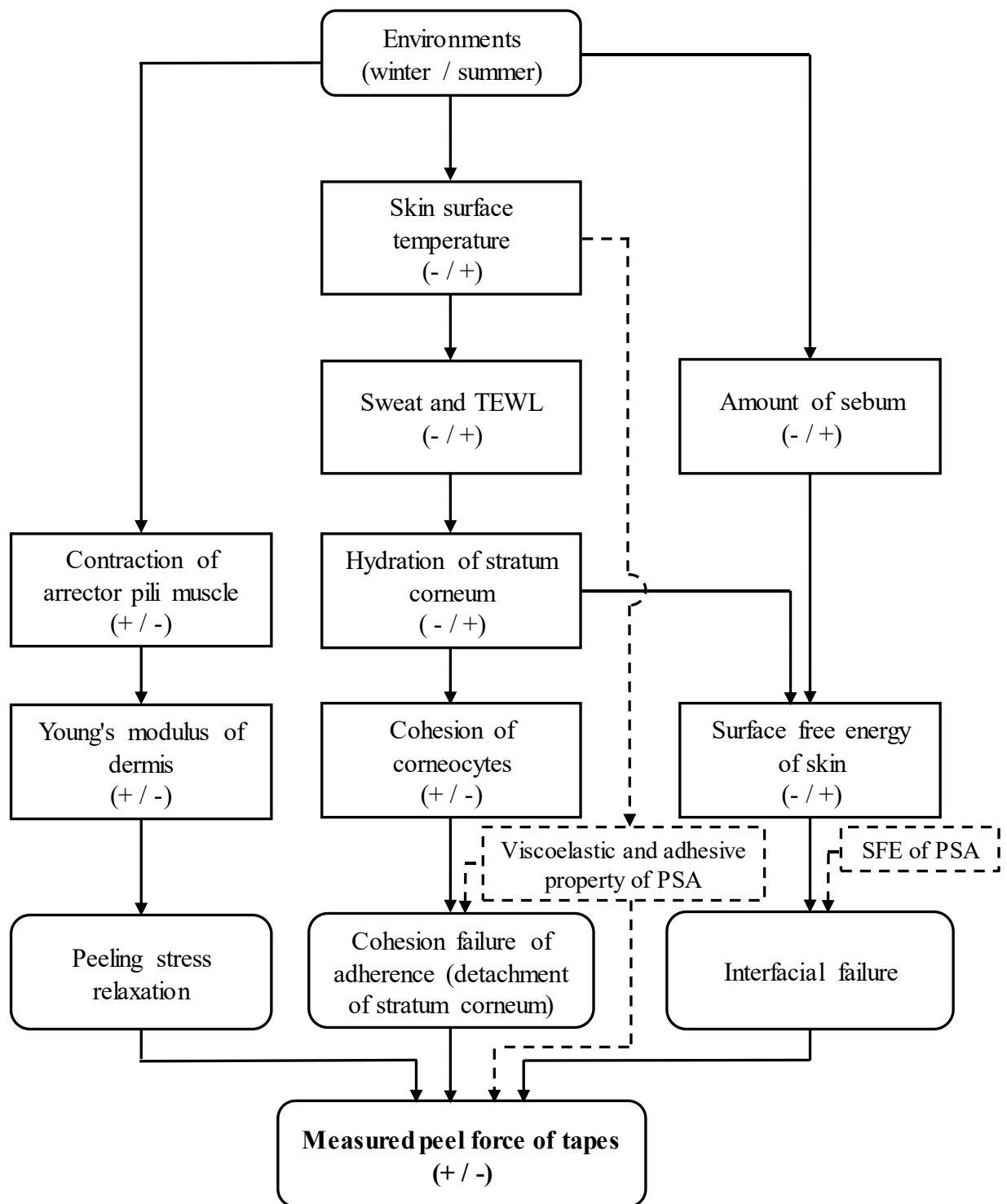
ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の測定値は、夏季環境では冬季環境と比較して Tape I ではわずかに増大する傾向を示したが、Tapes II - VI では顕著に低下し、試験板とは異なる変化を示した。このため、試験環境の変化による Tapes II - VI 剥離力の測定値の変化は、PSA の温度による粘弾性変化よりもヒト皮膚の特性変化の影響の方が大きいと考えられた。また、夏季環境では冬季環境と比較して、水の接触角は有意に低下し、皮脂量はわずかに増加した。夏季環境では皮脂量の増加によって、皮膚の SFE が増大したと考えられた。これは、夏季環境における Tape I の剥離力の測定値に増大に寄与したと考えられた。

各テープ剤の剥離力の測定値と皮膚の変形は、いずれの環境においても、有意な正の勾配を有する関係が認められた。また、その回帰直線の傾きの逆数から、冬季環境では夏季環境と比較して、真皮を含む皮膚全体の弾性率が増大することが示された。一方、Cutometer<sup>®</sup> を用いて表皮の粘弾性を測定した結果、表皮の弾性率は、冬季環境では夏季環境と比較して有意に低下していた。従って、冬季環境においては真皮に存在する立毛筋の収縮によって真皮の弾性率が増大し、これはテープ剤剥離時の皮膚の変形に対して、表皮の弾性率の低下よりも大きな影響を与えたと考えられた。

TEWL 及び capacitance は、夏季環境では冬季環境と比較して有意に増大しており、皮膚の水和が示唆された。また、テープ剤の剥離によって角層が離脱した面積も夏季環境の方が大きかった。以上の結果から、夏季環境では発汗及び不感蒸泄の増大によって角層が水和して、角質細胞の凝集力が低下した結果、角層の離脱が増大したと考えられた。

上述の結果を総合すると、冬季環境における立毛筋の収縮は真皮の弾性率を増大させ、テープ剤の剥離力の測定値を増大させた。一方、夏季環境では、皮膚の弾性率の低下と角質細胞の凝集力の低下によってテープ剤の剥離力の測定値が減少した。また、剥離力が比較的弱く皮膚よりも  $\gamma_s$  が大きい PSA を有するテープ剤では、皮膚の SFE の増大によって剥離力の測定値がわずかに増大したと考えられた。第 2 章及び第 3 章から得られた知見をもとに、テープ剤の剥離力の測定値に及ぼすテープ剤側及びヒト皮膚側の要因間の関係と、これらの要因の環境変化をまとめ、figure 28 に示した。

これらの知見は、通年においてより有効かつ安全なテープ剤による薬物治療に貢献する。例えば、角層の凝集力が低下によって剥離力の測定値が低下する夏季では、より透湿性が高く、PSA が柔らかいテープ剤を選択すれば剥離力の低下と角層の離脱を少なくできる。一方、真皮の弾性率の増大によって剥離力の測定値が増大する冬季では、粘着力がより小さいテープ剤を選択することで、剥離時の痛みを少なくできると考えられる。



**Fig. 28 A relationship diagram of factors changed measured peel force of tapes and the seasonal changes in the factors.**

+ : Increase, - : decrease.

Solid line and solid square: the factors in *in vivo* human skin.

Dashed line and dashed square: the factors in PSA (pressure sensitive adhesive) of tapes.

以上より、テープ剤の伸縮性を抑制し、貼付時間を 180 分とすることで試験板と *in vivo* ヒト皮膚におけるテープ剤の剥離力の測定値間で相関性が高い試験方法が得られた。この試験法を用いて、試験板及び *in vivo* ヒト皮膚における剥離試験を行った結果、皮膚の SFE、弾性率及び角質細胞の凝集力はテープ剤の剥離力に影響する要因であることが明らかになった。また、これらの要因は環境温度によって変化し、その変化は剥離力の変化を引き起こすことが明らかになった。本研究から得られたこれらの知見は、通年において高い安全性と有効性を有するテープ剤の開発と患者に合わせたテープ剤の選択に役立つ。しかし、既に述べたようにヒト皮膚の特性は環境変化に対して複合して変化するため、テープ剤の剥離力に対するこれらの要因の寄与は、市販テープ剤と *in vivo* ヒト皮膚を用いた本研究では、定性的な評価に留まった。さらには、本研究で明らかにしたテープ剤の剥離力に影響を及ぼす要因は環境変化だけでなく、被検者の年齢や性別、人種、皮膚の病態及びテープ剤の貼付部位や貼付頻度等によっても異なることが予想される。これらの影響を検討するために、組成が明確なテープ剤と各要因を模倣する適切な *in vitro* モデルを用いたより詳細な検討と、*in vivo* ヒト皮膚におけるより大規模な研究が必要である。

本研究では、テープ剤剥離時の皮膚の伸びや角層の離脱をテープ剤の剥離力に影響する要因の一つとして評価したが、これらはテープ剤の剥離に伴う痛みや皮膚傷害の原因にもなる。テープ剤の選択する医療従事者と使用する患者にとって最大の関心事は、その有効性（薬物移行）と安全性（剥離時の痛みや発赤）である。しかし、本研究ではテープ剤の剥離力に影響する要因がこれらに対してどの程度影響するのか、直接的には評価していない。また、テープ剤の伸縮性や透湿性も影響すると予測されるが、テープ剤の本質的な剥離力とヒト皮膚の特性に関わる各種要因の関係を明確にするために、ほとんど考慮しなかった。これらについて、後続の研究によって定量的な評価法の導入と官能的試験法の併用がなされ、そのときに本研究から得られた知見が活かされて、テープ剤の粘着特性についてより広く、かつ深く理解されることを切望する。

## 謝辞

本研究に際して、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました城西大学大学院薬学研究科製剤学講座教授 夏目秀視 先生に深甚なる謝意を表します。

本研究に際して、終始御指導並びに多大なる御助言を賜りました城西大学大学院薬学研究科病院薬剤学講座教授 上田秀雄 先生に深謝の意を表します。

本研究に際して、終始御指導並びに多大なる御助言を賜りました城西大学大学院薬学研究科皮膚生理学講座教授 徳留嘉寛 先生に深謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、終始御見守り頂き、御指導並びに有益な御助言を賜りました城西大学大学院薬学研究科製剤学講座准教授 内田昌希 先生、城西大学薬学部製剤学研究室助教 八巻努 先生に深謝の意を表します。

また、本論文の作成、学位論文審査にあたり、御教示と御校閲を賜りました城西大学大学院薬学研究科薬剤学講座教授 関俊暢 先生、城西大学大学院薬学研究科薬品作用学講座教授 岡崎真理 先生、城西大学大学院薬学研究科医薬品化学講座教授 坂本武史 先生に心より感謝の意を表します。

さらに、本研究の遂行にあたり、御支援、御協力をいただきました、城西大学大学院薬学研究科製剤学講座諸氏、並びに城西大学薬学部製剤学研究室 三輪拓也 学士、島田夏海 学士、足達楓 氏、牛島みなみ 氏、臼井悠記 氏、星優樹 氏、鈴木美羽 氏をはじめとする関係諸氏に心より感謝致します。

最後に、本研究に参加していただきました、全ての被検者に深謝の意を表します。

## 引用文献

- 1) Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; **64**: 1–8.
- 2) Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhes Adhes.* 2014; **50**: 70–84.
- 3) Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: History, development and pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2015; **172**: 2179–2209.
- 4) Maillard-Salin DG, Bécourt P, Couarraze G. A study of the adhesive-skin interface: Correlation between adhesion and passage of a drug. *Int J Pharm.* 2000; **200**: 121–126.
- 5) Scheuplein RJ. Mechanism of percutaneous adsorption. I. Routes of penetration and the influence of solubility. *J Invest Dermatol.* 1965; **45** : 334–346.
- 6) Mayrovitz HN, Carta SG. Laser-Doppler imaging assessment of skin hyperemia as an indicator of trauma after adhesive strip removal. *Adv Wound Care.* 1996; **9**: 38–42.
- 7) Konya C, Sanada H, Sugama J, Okuwa M, Kamatani Y, Nakagami G. Skin injuries caused by medical adhesive tape in older people and associated factors. *J Clin Nurs.* 2010; **19**: 1236–1242.
- 8) Laulicht B, Langer R, Karp JM. Quick-release medical tape. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; **109**: 18803–18808.
- 9) Chivers RA. Easy removal of pressure sensitive adhesives for skin applications. *Int J Adhes Adhes.* 2001; **21**: 381–388.
- 10) Tokumura F, Ohyama K, Fujisawa H, Matsuda T, Kitazaki Y. Conformability and irritancy of adhesive tapes on the skin. *Contact Dermatitis.* 1997; **37**: 173–178.
- 11) Wetzel F. The characterization of pressure-sensitive adhesives. *ASTM Bull.* 1957; **221**: 64–68.
- 12) 地畑 健吉, 北崎 寧昭, 加納 義久, 杉崎 俊夫. 粘着技術の3A: 粘着剤の設計と粘着製

品の信頼性を重視した. リアライズ理工センター (東京) . 2006, 347 p.

- 13) Tokumura F, Homma T, Tomiya T, Kobayashi Y, Matsuda T. Properties of pressure-sensitive adhesive tapes with soft adhesives to human skin and their mechanism. *Ski Res Technol.* 2007; **13**: 211–216.
- 14) Kawahara K, Tojo K. Skin irritation in transdermal drug delivery systems: A strategy for its reduction. *Pharm Res.* 2007; **24**: 399–408.
- 15) 畑 敏雄, 蒲生 真郷, 土井 康夫. はく離の力学 第 1 報 皮膜の伸長仕事を考慮したはく離式とその実験的検討. 高分子化学. 1965; **22**: 152–159.
- 16) Carre A, Schultz J. The journal of adhesion polymer-aluminium adhesion II. Role of the adhesive and cohesive properties of the polymer. *J Adhes.* 1984; **17**: 135–156.
- 17) Chang EP. Viscoelastic windows of pressure-sensitive adhesives. *J Adhes.* 1991; **34**: 189–200.
- 18) Ministry of health, labour and welfare: The japanese pharmacopoeia, Seventeenth edition (JP17) “General tests, 6.12 Methods of adhesion testing”.
- 19) ASTM International: ASTM D3330/D3330M - 04 (2018) “Standard test method for peel adhesion of pressure - sensitive tape”.
- 20) Japan standards association: JIS Z 0237: 2009 “Testing methods of pressure-sensitive adhesive tapes and sheets”.
- 21) Pressure sensitive tape council: PTSC-14. “Adhesion of pressure sensitive tapes to fiberboard at 90° angle and constant stress”.
- 22) Wokovich AM, Brown SA, McMaster FJ, Doub WH, Cai B, Sadrieh N, Chen ML, Machado S, Shen M, Buhse LF. Evaluation of substrates for 90° peel adhesion - A collaborative study. I. Medical tapes. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater.* 2008; **87**:105–113.
- 23) Wokovich AM, Brown SA, Shen M, Doub WH, Cai B, Sadrieh N, Chen ML, Machado S, Shen M, Buhse LF. Evaluation of substrates for 90° Peel Adhesion - A collaborative study . II. Transdermal drug delivery systems. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2009; **88B**: 61–65.

- 24) Klode J, Schöttler L, Stoffels I, Körber A, Schadendorf D, Dissemond J. Investigation of adhesion of modern wound dressings: A comparative analysis of 56 different wound dressings. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011; **25**: 933–939.
- 25) Renvoise J, Burlot D, Marin G, Deraill C. Adherence performances of pressure sensitive adhesives on a model viscoelastic synthetic film: A tool for the understanding of adhesion on the human skin. *Int J Pharm.* 2009; **368**: 83–88.
- 26) Lir I, Haber M, Dodiuk-Kenig H. Skin surface model material as a substrate for adhesion-to-skin testing. *J Adhes Sci Technol.* 2007; **21**: 1497–1512.
- 27) Fischer SCL, Boyadzhieva S, Hensel R, Kruttwig K, Arzt E. Adhesion and relaxation of a soft elastomer on surfaces with skin like roughness. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018; **80**: 303–310.
- 28) Krueger EM, Cullum ME, Nichols TR, Taylor MG, Sexton WL, Murahata RI. Novel instrumentation to determine peel force *in vivo* and preliminary studies with adhesive skin barriers. *Ski Res Technol.* 2013; **19**: 398–404.
- 29) Mavon A, Redoules D, Humbert P, Agache P, Gall Y. Changes in sebum levels and skin surface free energy components following skin surface washing. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1998; **10**: 243–250.
- 30) Mavon A, Zahouani H, Redoules D, Agache P, Gall Y, Humbert P. Sebum and stratum corneum lipids increase human skin surface free energy as determined from contact angle measurements: A study on two anatomical sites. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1997; **8**: 147–155.
- 31) Tokumura F, Ohyama K, Fujisawa H, Nukatsuka H. Seasonal variation in adhesive tape stripping of the skin. *Ski Res Technol.* 1999; **5**: 208–212.
- 32) Tokumura F, Ohyama K, Fujisawa H, Suzuki M, Nukatsuka H. Time-dependent changes in dermal peeling force of adhesive tapes. *Ski Res Technol.* 1999; **5**: 33–36.
- 33) Nam GW, Baek JH, Koh JS, Hwang JK. The seasonal variation in skin hydration, sebum, scaliness, brightness and elasticity in korean females. *Ski Res Technol.* 2015; **21**: 1–8.



- 34) Song EJ, Lee JA, Park JJ, Kim NS, Byun KS, Choi GS, Moon TK. A study on seasonal variation of skin parameters in Korean males. *Int J Cosmet Sci.* 2015; **37**: 92–97.
- 35) Kendall K. Thin-film peeling-the elastic term. *J Phys D Appl Phys.* 1975; **8**: 1449–1452.
- 36) Peng Z, Wang C, Chen L, Chen S. Peeling behavior of a viscoelastic thin-film on a rigid substrate. *Int J Solids Struct.* 2014; **51**: 4596–4603.
- 37) Gent AN, Kaang SY. Effect of peel angle upon peel force. *J Adhes.* 1987; **24**: 173–181.
- 38) Kaelble DH. Peel adhesion: Micro-fracture mechanics of interfacial unbonding of polymers. *Trans Soc Rheol.* 1965; **9**: 135–163.
- 39) Karwoski AC, Plaut RH. Experiments on peeling adhesive tapes from human forearms. *Ski Res Technol.* 2004; **10**: 271–277.
- 40) Gent AN, Hamed GR, Hung WJ. Adhesion of elastomers: Dwell time effects. *J Adhes.* 2003; **79**: 315–325.
- 41) Barquins M. Influence of dwell time on the adherence of elastomers. *J Adhes.* 1982; **14**: 63–82.
- 42) アステラス製薬株式会社. セラスター®テープ70. インタビューフォーム (第 12 版) .
- 43) 大正製薬株式会社. ヤクバン®テープ 40 mg. インタビューフォーム (第 3 版) .
- 44) 久光製薬株式会社. モーラス®テープL 40 mg. インタビューフォーム (第 14 版) .
- 45) 三笠製薬株式会社. スミル®テープ 70 mg. インタビューフォーム (第 6 版) .
- 46) 三笠製薬株式会社. ゼポラス®テープ 40 mg. インタビューフォーム (第 3 版) .
- 47) 帝國製薬株式会社. ケトプロフェンテープ 40 mg 「テイコク」. インタビューフォーム (第 13 版) .
- 48) 柳川 良樹, 機械的性質の評価法, 繊維機械学会誌. 1972; **25**: 678–686.
- 49) Dąbrowska AK, Adlhart C, Spano F, Rotaru GM, Derler S, Zhai L, Spencer ND, Rossi RM. *In vivo* confirmation of hydration-induced changes in human-skin thickness, roughness and interaction with the environment. *Biointerphases.* 2016; **11**: 031015.
- 50) Greene RS, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid. *J Invest Dermatol.* 1970; **54**: 240–247.

- 51) Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: The effect of ageing and the seasons. *Arch Dermatol Res*. 1996; **288**: 765–770.
- 52) 紘村 知之, 稲垣 元司, 畑 敏雄. 二, 三のポリアクリル酸エステルとアクリル酸共重合体の表面張力及び界面張力. 高分子論文集. 1987; **44**: 131–138.
- 53) Steven-Fountain AJ, Atkins AG, Jeronimidis G, Vincent JFV, Farrar DF, Chivers RA. The effect of flexible substrates on pressure-sensitive adhesive performance. *Int J Adhes Adhes*. 2002; **22**: 423–430.
- 54) Breternitz M, Flach M, Präßler J, Elsner P, Fluhr JW. Acute barrier disruption by adhesive tapes is influenced by pressure, time and anatomical location: Integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping; A randomized, controlled study. *Br J Dermatol*. 2007; **156**: 231–240.
- 55) Van Oss CJ, Chaudhury MK, Good RJ. Interfacial Lifshitz-van der Waals and polar interactions in macroscopic systems. *Chem Rev*. 1988; **88**: 927–941.
- 56) Janczuk B, Chibowski E, Bruque JM, Kerkeb ML, Caballero FG. On the consistency of surface free energy components as calculated from contact angles of different liquids: An application to the cholesterol surface. *J Colloid Interface Sci*. 1993; **159**: 421–428.
- 57) Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Effect of aging on sebaceous gland activity and on the fatty acid composition of wax esters. *J Invest Dermatol*. 1987; **89**: 507–512.
- 58) Shino T. A newly devised skin method for the safety evaluation of cosmetics. *J Jpn Cosmet Sci Soc*. 1978; **2**: 13–18.
- 59) Kamagata K, Saito T, Toyama M. The methods of measuring tackiness of pressure sensitive adhesive tapes. *J Adhes*. 1970; **2**: 279–291.
- 60) Lewin M, Mey-Marom A, Frank R. Surface free energies of polymeric materials, additives and minerals. *Polym Adv Technol*. 2005; **16**: 429–441.
- 61) Starostina IA, Stoyanov OV, Makhrova NV, Deberdeev RY. A new approach to determination of the acid and base parameters of the surface free energy of polymers. *Dokl Phys Chem*. 2011; **436**: 8–9.

- 62) Peykova Y, Lebedeva OV, Diethert A, Uller-Buschbaum PM, Willenbacher N. Adhesive properties of acrylate copolymers: Effect of the nature of the substrate and copolymer functionality. *Int J Adhes Adhes*. 2012; **34**: 107–116.
- 63) Piau JM, Verdier C, Benyahia L. Influence of rheology and surface properties in the adhesion of uncross-linked pressure sensitive adhesives. *Rheol Acta*. 1997; **36**: 449–461.
- 64) 北崎 寧昭, 接着・粘着理論の進歩, 高分子. 1994; **43**: 457–459.
- 65) Silver FH, Freeman JW, Devore D. Viscoelastic properties of human skin and processed dermis. *Ski Res Technol*. 2001; **7**: 18–23.
- 66) Silver FH, Siperko LM, Seehra GP. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. *Ski Res Technol*. 2003; **9**: 3–23.
- 67) Diridollou S, Black D, Lagarde JM, Gall Y. Sex- and site-dependent variations in the thickness and mechanical properties of human skin *in vivo*. *Int J Cosmet Sci*. 2000; **22**: 421–435.
- 68) Leveque JL, Rigal J, Agache PG, Monneur C. Influence of ageing on the *in vivo* extensibility of human skin at a low stress. *Arch Dermatol Res*. 1980; **269**: 127–135.
- 69) Vitellaro-Zuccarello L, Cappelletti S, Rossi VDP, Sari-Gorla M. Stereological analysis of collagen and elastic fibers in the normal human dermis: Variability with age, sex, and body region. *Anat Rec*. 1994; **238**: 153–162.
- 70) Löffler H, Dreher F, Maibach HI. Stratum corneum adhesive tape stripping: Influence of anatomical site, application pressure, duration and removal. *Br J Dermatol*. 2004; **151**: 746–752.
- 71) 福澤 敬司. 粘着の理論. 高分子. 1970; **19**: 453–460.
- 72) Wada Y, Takaoka Y, Nozawa M, Goto M, Shimokawa K, Ishii F. Generic selection criteria for safety and patient benefit [VI]: Comparing the physicochemical and pharmaceutical properties of brand-name, generic, and OTC felbinac tapes. *Drug Discov Ther*. 2016; **10**: 300–306.
- 73) 齊田 翌美, 井上 綾子, 石橋 久, 富永 宏治, 堀 里子, 三木 晶子, 大谷 壽一, 小野 信昭, 澤田 康文. 患者を対象としたケトプロフェンテープの使用感に関する製剤間比較

調査. 薬学雑誌. 2008; **128**: 795–803.

- 74) Urahama Y. Effect of peel load on stringiness phenomena and peel speed of pressure-sensitive adhesive tape. *J Adhes.* 1989; **31**: 47–58.
- 75) McGuiggan PM, Chiche A, Filliben JJ, Yarusso DJ. Peel of an adhesive tape from a temperature-gradient surface. *Int J Adhes Adhes.* 2008; **28**: 185–191.
- 76) Elkhyat A, Agache P, Zahouani H, Humbert P. A new method to measure *in vivo* human skin hydrophobia. *Int J Cosmet Sci.* 2001; **23**: 347–352.
- 77) Elkhyat A, Courderot-Masuyer C, Mac-Mary S, Courau S, Gharbi T, Humbert P. Assessment of spray application of Saint GERVAISR water effects on skin wettability by contact angle measurement comparison with bidistilled water. *Ski Res Technol.* 2004; **10**: 283–286.
- 78) Hendriks FM, Brokken D, Oomens CWJ, Bader DL, Baaijens FPT. The relative contributions of different skin layers to the mechanical behavior of human skin *in vivo* using suction experiments. *Med Eng Phys.* 2006; **28**: 259–266.
- 79) Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI. Elastic properties of human skin: relation to age, sex, and anatomical region. *Arch Dermatol Res.* 1990; **282**: 283–288.
- 80) Yoon S, Sim JK, Park N, Cho YH. Evaluation of skin hardness as a physiological sign of human thermal status. *Sci Rep.* 2018; **8**: 12027.
- 81) Williams ML. Epidermal lipids and scaling diseases of the skin. *Semin Dermatol.* 1992; **11**: 169–175.
- 82) Lin TK, Crumrine D, Ackerman LD, Santiago JL, Roelandt T, Uchida Y, Hupe M, Fabriàs G, Abad JL, Rice RH, Elias PM. Cellular changes that accompany shedding of human corneocytes *J Invest Dermatol.* 2012; **132**: 2430–2439.